HARRISON ENDOCRINOLOGIE

Harrison Endocrinologie de J. Larry Jameson

Harrison's Endocrinology, Third Edition
J. Larry Jameson

HARRISON. Endocrinologie
J. Larry Jameson

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
JAMESON, LARRY J
Harrison. Endocrinologie / J. Larry Jameson; trad.: Cristina Drugău. – București: Editura ALL, 2014
Index
ISBN 978-606-587-129-8

I. Drugău, Cristina (trad.)

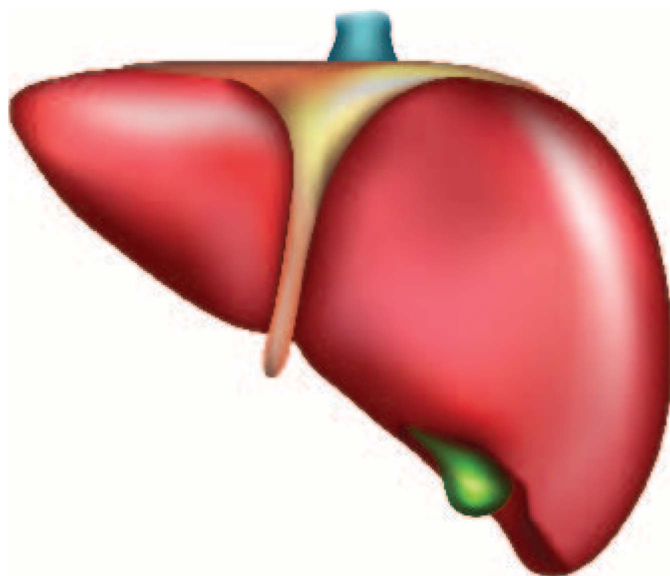
616.4

Editura **ALL**:
Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
Distribuție: 021 402 26 30;
021 402 26 33
Comenzi: comenzi@all.ro
www.all.ro

Redactare: Bianca Vasilescu
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Carmen Stoica
Design copertă: Alexandru Novac

HARRISON

ENDOCRINOLOGIE



J. LARRY JAMESON

Traducere de Cristina Drugău



CUPRINS

SECȚIUNEA A V-A
BOLILE OSOASE ȘI ALE METABOLISMULUI CALCIULUI

CAPITOLUL 22

TUMORI ENDOCRINE ALE TRACTULUI GASTROINTESTINAL ȘI ALE PANCREASULUI

Robert T. Jensen

CARACTERISTICI GENERALE ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE

Tumorile neuroendocrine gastrointestinale (NET) se dezvoltă din sistemul neuroendocrin difuz al tractului gastrointestinal, care este alcătuit din celule care secret[amine și acizi cu profile hormonale diferite, în funcție de locul de origine. În trecut, tumorile au fost împărțite în tumori carcinoide și tumori endocrine pancreatice (PET), deși clasificările patologice actuale propun ca toate să fie clasificate ca NET gastrointestinale. În acest capitol, termenul de *sindrom carcinoid* a fost păstrat, deoarece este larg folosit. Aceste tumori au fost clasificate inițial ca APUDoame (de la Amin Precursor Uptake and Decarboxilation – precursori aminici absorbiți și decarboxilați), la fel ca și feocromocitoamele, melanoamele și carcinoamele medulare tiroidiene, deoarece împart anumite trăsături citochimice și de asemenea numeroase caracteristici patologice, biologice și moleculare (**Tabelul 22-1**). Inițial s-a crezut că APUDoamele ar avea aceeași origine embriologică, din celulele crestei neurale, dar acum se știe că celulele secretoare de peptide nu au origine neuroectodermală. Cu toate acestea, conceptul este de ajutor, deoarece aceste tumori au multe asemănări, dar și câteva deosebiri (Tabelul 22-1). În această secțiune, părțile comune ale carcinoidelor și PET-urilor vor fi discutate împreună, iar diferențele majore vor fi discutate separat.

CLASIFICAREA/PATOLOGIA/BIOLOGIA TUMORALĂ A NET

NET sunt formate din lanțuri monomorfe de celule mici și rotunde cu nuclei uniformi; mitozele sunt neobișnuite. Acestea pot fi identificate de probă la examenele histologice de rutină; oricum, astăzi, tumorile sunt în principal recunoscute la examenul histologic după tiparul de colorare datorat proteinelor celulare pe care le împart. Din punct de vedere istoric, se folosea metoda colorării cu argint, în funcție de care tumorile erau clasificate în tumori cu reacție argentafinică, dacă preluau și reduceau argintul, sau argentofilică, dacă nu îl reduceau. Mai recent, se folosește localizarea imunocitochimică a cromograninelor (A, B, C), a enolazei neuronal specifice sau a sinaptofizinei, care sunt considerați markeri ai celulelor neuroendocrine (Tabelul 22-1). Cromogranina A este cea mai folosită în momentul de față.

Din punct de vedere ultrastructural, aceste tumori dețin granule neurosecretorii electron dense și frecvent conțin vezicule mici, clare, care au drept corespondent veziculele sinaptice ale neuronilor. NET sintetizează numeroase peptide, factori de creștere și amine bioactive care pot fi secretate ectopic, dând naștere unui sindrom clinic specific (**Tabelul 22-2**). Diagnosticul unui sindrom specific se bazează pe trăsăturile clinice ale bolii (Tabelul 22-2) și nu poate fi pus doar pe baza rezultatelor imunohistochimiei. Prezența sau absența unui sindrom clinic specific, de asemenea, nu poate fi prezisă doar în urma imunohistochimiei. Mai mult, anatomo-patologii nu pot diferenția NET benigne de cele maligne, doar dacă metastazele sau invazia sunt confirmate.

Tumorile carcinoide sunt frecvent clasificate în funcție de originea lor anatomică (de exemplu, proenteron, mezenteron, metenteron), deoarece tumorile cu origine embriologică asemănătoare au în comun manifestări funcționale, histochimice și produși de secreție (**Tabelul 22-3**). Tumorile proenteronului au de obicei un nivel scăzut de serotonină (5-HT); au reacție argentafin negativă, dar sunt argintofilice; ocazional secretă hormoni adrenocorticotropi (ACTH) sau 5-hidroxitriptofan (5-HTP), cauzând un sindrom carcinoid atipic (**Fig. 22-1**); secretă frecvent mai mulți hormoni și pot metastaza la nivel osos. Produșii de secreție produc rar un sindrom clinic. Tumorile carcinoide ale mezenteronului produc o reacție argentafin pozitivă, au un conținut mare de serotonină, cel mai frecvent determină un sindrom carcinoid tipic atunci când metastazează

TABELUL 22-1

CARACTERISTICI GENERALE ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE [CARCINOIDE, TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE (PET)]

A. Împart markeri celulari neuroendocrini comuni (identificarea lor este utilă pentru diagnostic)
   1. Cromograninele (A,B,C) sunt proteine solubile monomerice acide, care se află în granule secretorii mari. Cromogranina A este cea mai folosită în prezent.
   2. Enolaza specific neuronală (NSE) este dimerul γ-γ al enolazei și este un marker de citosol al diferențierii neuroendocrine.
   3. Sinaptofizina este o glicoproteină membranară integrală cu o greutate moleculară de 38 000, care se află în mici vezicule neuronale și tumorale neuroendocrine.

B. Asemănări patologice
   1. Toate sunt APUDoame absorbind precursorii aminici pe care ulterior îi decarboxilează.
   2. Din punct de vedere ultrastructural, au granule secretorii cu miez dens (> 80 nm).
   3. Histologic, se aseamănă, având puține mitoze și nuclei uniformi.
   4. Sintetizează frecvent numeroase peptide/amine, care pot fi detectate imunocitochimic, chiar dacă nu au fost secretate.
   5. Prezența sau absența sindromului clinic sau a tipului tumoral nu pot fi prezise de studiile imunocitochimice.
   6. Clasificările histologice nu prevăd comportamentul biologic al tumorilor, doar invazia sau prezența metastazelor definesc malignitatea acestor tumori.

C. Asemănări ale comportamentului biologic
   1. În general au o creștere lentă, deși unele sunt agresive.
   2. Secretă peptide/amine biologic active, care pot cauza sindroame clinice.
   3. În general au un număr mare de receptori de somatostatină, care pot fi folosiți atât pentru localizare, cât și pentru tratament.

D. Asemănări/deosebiri în anomaliile moleculare
   1. Asemănări
      a. Rar – mutații ale oncogenelor frecvente (*ras, jun, fos* etc.).
      b. Rar – mutații ale genelor supresor tumorale (p53, retinoblastom).
      c. Mutații ale locusurilor MEN1 (11q13) și $p16^{INK4a}$ (9p21) apar în proporție de 10-45%.
      d. Metilarea diverselor gene apare în 40-87% dintre cazuri (domeniul asociat familiei ras I, p14, p16, O^6 metil guanozin metiltransferaza, receptorul β al acidului retinoic).
   2. Diferențe
      a. PET – pierderea 1p(21%), 3p (8-47%), 3q (8-41%), 11q (21-62%), 6q(18-68%). Amplificare pe 17q (10-55%), 7q (16-68%), 4q (33%).
      b. Carcinoide – pierderea 18q(38-67%)> 18p(33-43%) > 9p, 16q21 (21-23%). Amplificare pe 17q, 19p (57%), 4q(33%), 14q(20%).

Abreviere: MEN 1, neoplazie endocrină multiplă tip 1.

(Tabelul 22-3, Fig. 22.-1), eliberează serotonină și tahikinine (substanța P, neuropeptidul K, substanța K), secretă rar 5-HTP sau ACTH și mult mai rar metastazează osos.

Carcinoidele de metenteron (rect, colon transvers, colon descendent) dau reacție argentafin negativă, sunt frecvent argentafile, rar conțin 5-HT sau determină sindromul carcinoid (Fig. 22-1, Tabelul 22-3), secretă arareori 5-HTP sau ACTH, conțin numeroase peptide și pot metastaza osos.

Tumorile pancreatice endocrine pot fi clasificate în nouă categorii, bine stabilite, de sindroame funcționale specifice (Tabelul 22-2), cinci posibile sindroame funcționale specifice (PET secretoare de calcitonină, renină, hormon luteinizant, eritropoietină sau factor de creștere insulin-like tip II) (Tabelul 22-2) și în PET nefuncționale (tumori secretoare de polipeptide pancreatice; PPoame). Alte sindroame funcționale determinate de hormoni cauzate de tumori nonpancreatice (de obicei cu localizare intraabdominală) au fost descrise foarte rar și nu sunt incluse în tabelul 22-2. Acestea includ secreția peptidului-2 glucagon-like (GLP-2) care determină hipertrofie viloasă (enteroglucagonom), secreție de GLP-1 care determină hipoglicemie și tranzit întârziat, și tumori ovariene secretante de peptid tirozin tirozin (PYY), care cauzează constipație și alterarea motilității intestinale. Fiecare dintre sindroamele funcționale enumerate în Tabelul 22-2 este asociat cu anumite simptome specifice cauzate de hormonul secretat. Pe de altă parte, PET nefuncționale nu produc sindroame clinice specifice, deoarece nu eliberează produși de secreție. Termenul de „nefuncțional" este impropriu în adevăratul sens al cuvântului, deoarece frecvent aceste tumori secretă ectopic mai multe peptide [polipeptidul pancreatic (PP), cromogranina A, ghrelina, neurotensina, subunități α ale gonadotropinei corionice umane, enolaza specific neuronală]; totuși, ele nu determină un sindrom clinic specific. Simptomele cauzate de PET nefuncționale sunt datorate în întregime tumorii per se.

Tumorile carcinoide se pot găsi în aproape orice țesut al tractului gastrointestinal (Tabelul 22-3); cu toate acestea, în prezent majoritatea (70%) își au originea în unul dintre următoarele trei locuri: bronhii, jejuno-ileon sau colon/rect.

TABELUL 22-2

SINDROAME ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE

NUME	PEPTIDE BIOLOGIC ACTIVE SECRETATE	INCIDENȚĂ (CAZURI NOI/ POPULAȚIE DE 10^6/AN)	SEDIUL TUMORII	MALIGNITATE, %	ASOCIERE CU MEN 1, %	SIMPTOME/SEMNE PRINCIPALE
I. Sindrom funcțional specific dovedit						
A. Tumoră carcinoidă						
Sindrom carcinoid	Serotonină, posibil tahikinine, motilină, prostaglandină E	0,5-2	Mezenteron (75-87%) Proenteron (2-33%) Metenteron (1-8%) Necunoscut (2-15%)	95-100	Rară	Diaree (32-84%) Flush (63-75%) Durere (10-34%) Astm bronșic (4-18%) Boală cardiacă (11-41%)
B. Tumoră endocrină pancreatică						
Sindromul Zollinger Ellison	Gastrină	0,5-1,5	Duoden (70%) Pancreas (25%) Alte localizări (5%)	60-90	20-25	Durere (79-100%) Diaree (30-75%) Simptome esofagiene (31-56%)
Insulinom	Insulină	1–2	Pancreas(> 99%)	<10	4–5	Simptome ale hipoglicemiei (100%)
VIPom (Sindromul Verner – Morrison, holera pancreatică, WDHA)	Peptidul intestinal vasoactiv	0,05-0,2	Pancreas (90%, adult) Altele (10%, nervos, adrenal, periganglionar)	40–70	6	Diaree (90-100%) Hipokaliemie (80-100%) Deshidratare (83%)
Glucagonom	Glucagon	0,01-0,1	Pancreas (100%)	50–80	1–20	Rash (67-90%) Intoleranță la glucoză (38-87%) Scădere ponderală (66-96%)
Somatostatinom	Somatostatină	Rară	Pancreas (55%) Duoden/jejun (44%)	>70	45	Diabet zaharat (63-90%) Litiază biliară (65-90%)
GRFom	Hormonul de eliberare a hormonului de creștere	Necunoscută	Pancreas (30%) Plămân (54%) Jejun (7%) Altele (13%)	>60	16	Acromegalie (100%)
ACTHom	ACTH	Rară	Pancreas (4-16%, din toate sindroamele Cushing de cauză ectopică)	>95	Rar	Sindrom Cushing (100%)
PET care determină sindrom carcinoid	Serotonină, ?tahikinină	Rară (43 de cazuri)	Pancreas (< 1% din toate carcinoidele)	60–88	Rară	La fel ca la sindromul carcinoid descris mai sus
PET care determină hipercalcemie	PTHrP, alți hormoni necunoscuți	Rară	Pancreas (cauză rară de hipercalcemie)	84	Rară	Dureri abdominale din cauza metastazelor hepatice
II. Posibil sindrom funcțional specific						
PET secretor de calcitonină	Calcitonină	Rară	Pancreas (sunt o cauză rară de hipercalcitoninemie)	>80	16	Diaree (50%)
PET secretor de renină	Renină	Rară	Pancreas	Necunoscută	Nu	Hipertensiune arterială

(*continuarea pe pagina următoare*)

TABELUL 22-2

SINDROAME ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE

NUME	PEPTIDE BIOLOGIC ACTIVE SECRETATE	INCIDENȚĂ (CAZURI NOI/ POPULAȚIE DE 10^6/AN)	SEDIUL TUMORII	MALIG-NITATE, %	ASOCIERE CU MEN 1, %	SIMPTOME/SEMNE PRINCIPALE
II. Posibil sindrom funcțional specific (*continuare*)						
PET secretor de hormon luteinizant	Hormon luteinizant	Rară	Pancreas	Necunoscută	Nu	Anovulație, virilizare (la femei); libidou scăzut (la barbați)
PET secretor de eritropoietină	Eritropoietină	Rară	Pancreas	100	Nu	Policitemie
PET secretor de IF II	Factor de creștere insulin-like tip II	Rară	Pancreas	Necunoscută	Nu	Hipoglicemie
III. Fără sindrom funcțional						
PPom/ nefuncțional	Niciunul	1–2	Pancreas (100%)	>60	18–44	Scădere ponderală (30-90%) Masă abdominală (10-30%) Durere (30-95%)

Abrevieri: ACTH, hormonul adrenocorticotrop; GRFom, tumoră endocrină pancreatică secretantă de factor de eliberare a hormonului de creștere; IF-II, factorul de creștere insulin-like 2; MEN, neoplazie endocrină multiplă; PET, tumoră endocrină pancreatică; PPom, tumoră secretantă de polipeptide pancreatice; PTHrP, peptidul legat de hormonul paratiroidian; VIPom, tumoră secretantă de peptid vasoactiv intestinal; WDHA, sindromul diareei apoase, hipokalemiei și aclorhidriei.

TABELUL 22-3

SEDIUL TUMORILOR CARCINOIDE, FRECVENȚA METASTAZELOR ȘI ASOCIEREA CU SINDROMUL CARCINOID

	LOCALIZARE (%DIN TOTAL)	INCIDENȚA METASTAZELOR	INCIDENȚA SINDROMULUI CARCINOID
Proenteron			
Esofag	< 0,1	—	—
Stomac	4,6	10	9,5
Duoden	2,0	—	3,4
Pancreas	0,7	71,9	20
Vezicula biliară	0,3	17,7	5
Bronhii, plămân, trahee	27,9	5,7	13
Mezenteron			
Jejun	1,8	58,4	9
Ileon	14,9	—	9
Diverticul Meckel	0,5	38,8	13
Apendice	4,8	51	<1
Colon	8,6	32	5
Ficat	0,4	2	—
Ovar	1,0	32	50
Testicule	<0,1	—	50
Metenteron			
Rect	13,6	3,9	—

Sursă: localizarea este preluată din datele PAN-SEER (1973-1999), iar incidența metastazelor din datele SEER (1992-1999), raportate de I. M. Modlin și colab.: Cancer 97:934, 2003. Incidența sindromului carcinoid este preluată din studiul a 4 349 de cazuri din 1950 până în 1971, raportată de J. D. Godwin: Cancer 36:560, 1975.

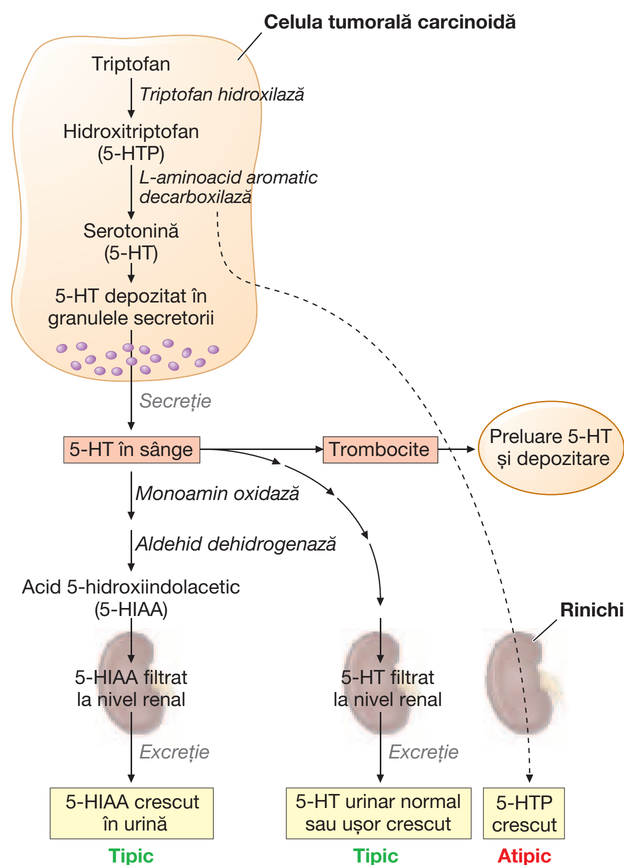


FIGURA 22-1

Sinteza, secreția și metabolismul serotoninei (5-HT) la pacienții cu sindrom carcinoid tipic sau atipic.

În trecut, tumorile carcinoide erau cel mai frecvent raportate la nivelul apendicelui (40%); însă în prezent, bronhiile/plămânul, rectul și intestinul subțire sunt cele mai frecvente sedii ale acestor tumori. În general, tumorile carcinoide gastrointestinale sunt cele mai frecvente, reprezent\nd 64%, pe locul doi aflându-se tractul respirator cu un procent de 28%. Atât rasa, cât și sexul influențează frecvența și distribuția tumorilor carcinoide. Americanii de origine africană au o incidență crescută a carcinoidelor, cele rectale fiind cele mai frecvente. Femeile au o incidență mai scăzută a carcinoidelor de intestin subțire și a celor pancreatice.

Deși este utilizat la scară largă și folosit și aici, termenul de *tumoră endocrină pancreatică* este impropriu, deoarece aceste tumori pot apărea în aproape întreg pancreasul (insulinoame, glucagonoame, PET nefuncționale, PET care determină hipercalcemie), sau atât pancreatic, cât și extrapancreatic [gastrinoame, VIPoame (peptidul intestinal vasoactiv), somatostatinoame, GRFoame (factorul eliberator al hormonului de creștere)]. PET mai sunt numite și tumorile insulelor celulare; oricum, folosirea acestui termen nu este încurajată, pentru că încă nu s-a dovedit că aceste tumori au punct de plecare în insulele celulare pancreatice și multe pot fi localizate în afara pancreasului.

Mai multe sisteme de clasificare au fost propuse atât pentru tumorile carcinoide, cât și pentru PET. Clasificarea realizată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a propus ca toate aceste tumori să fie clasate ca tumori neuroendocrine gastrointestinale (incluzând PET-urile și carcinoidele), împărțindu-le în trei mari categorii: (1a) NET bine diferențiate, (1b) carcinoame neuroendocrine bine diferențiate cu grad mic de malignitate și (2) carcinoame neuroendocrine slab diferențiate, care sunt de obicei carcinoame cu celule mici, cu grad înalt de malignitate. Termenul de *carcinoid* este sinonim cu NET bine diferențiate (1a). Această clasificare se împarte la rândul ei în funcție de sediul tumorii și de biologia tumorală. De asemenea, pentru prima dată a fost propusă o clasificare TNM standard pentru tumorile neuroendocrine gastrointestinale. Clasificările OMS, TNM și sitemul de gradare au fost propuse pentru a facilita compararea și evaluarea trăsăturilor clinice, patologice, a factorilor de prognostic și a rezultatelor tratamentului tumorilor neuroendocrine gastrointestinale în diferite studii. (**Tabelul 22-4**)

TABELUL 22-4

FACTORII DE PROGNOSTIC AI TUMORILOR NEUROENDOCRINE

I. PET și tumori carcinoide:	**II. Tumori carcinoide**
Prezența metastazelor hepatice ($p < .001$)	Prezența sindromului carcinoid
Extensia metastazelor hepatice ($p < .001$)	Rezultatele analizelor de laborator [niveluri urinare 5-HIIA ($p < .01$), neuropeptidul plasmatic K ($p < .05$), cromogranina A serică ($p < .01$)]
Prezența metastazelor ganglionare ($p < .001$)	Prezența unei neoplazii secundare
Profunzimea invaziei ($p < .001$)	Sexul masculin ($p < .001$)
Rata de creștere mare a tumorii	Modul de descoperire (accidental > simptomatic)
Niveluri crescute de fosfatază alcalină serică ($p = .003$)	Constatări moleculare [expresia TGF-α ($p < .05$), pierderea heterozigozității cromozomului 16q sau amplificarea cromozomului 4p ($p < .05$)]
Localizarea tumorii primare ($p < .001$)	Clasificări OMS, TNM și de gradare
Dimensiunea tumorii primare ($p < .005$)	Caracteristici moleculare [amplificarea în cromozomul 14, pierderea 3p13 (carcinoidul ileal), upreglarea Hoxc6]
Diferite caracteristici histologice	**III. PET**
Diferențierea tumorii ($p < .001$)	Supraexpresia genelor Ha-Ras sau a p53
Indici de înaltă creștere (index K_{i-67} crescut, expresia PCNA)	Sexul feminin
Număr crescut al mitozelor ($p < .001$)	Absența sindromului MEN 1
Prezența necrozei	Prezența tumorilor nefuncționale (în unele studii, nu în toate)
Prezența citocheratinei 19 ($p < .02$)	Clasificări OMS, TNM și de gradare
Invazie vasculară sau perineurală	Rezultatele analizelor de laborator (cromogranina A crescută în unele studii, gastrinoame – nivel crescut de gastrină)
Densitatea vasculară (densitatea microvascularizației scăzută, densitate limfatică crescută)	Constatări moleculare [expresia HER2/*neu* crescută ($p = .032$); pierderea heterozigozității cromozomilor 1q, 3p, 3q sau 6q ($p = .0004$); Supraexprimarea receptorului pentru EGF ($p = .034$); amplificare pe cromozomii 7q, 17q, 17p, 20q); alterări în gena VHL (deleție, metilare).
Expresia crescută a metaloproteinazei CD10 (succesiv în toate gradele de tumori neuroendocrine)	
Caracteristici ale citometriei în flux (aneuploidie)	
Expresie crescută a VEGF (doar în gradele mici sau în tumorile neuroendocrine bine diferențiate)	
WHO, TNM și clasificări de gradare	
Prezența unei tumori neuroendocrine pancreatice înaintea unei tumori gastro-intestinale asociată cu un progostic mai prost ($p = .0001$)	
Vârsta înaintată ($p < .01$)	

Abrevieri: 5-HIIA, acid 5-hidroxiindolacetic; chr, cromozom; EGF, factorul de creștere epidermică; Ki-67, antigenul nuclear asociat proliferării recunoscut de anticorpul monoclonal Ki-67; LOH, pierderea heterozigozității; MEN, neoplazie endocrină multiplă; NET, tumoră neuroendocrină; PCNA, antigenul nuclear al proliferării celulare; PET, tumoră pancreatică neuroendocrină; TGF-α, factorul de transformare al creșterii α; TNM, tumoră, nodul, metastază; VEGF, factorul endotelial de creștere vasculară; OMS, Organizația Mondială a Sănătății).

Incidența exactă a tumorilor carcinoide sau a PET variază în funcție de criteriile luate în considerare, tumorile simptomatice sau toate tumorile. Incidența carcinoidelor clinic exprimate este între 7-13 cazuri/un milion de locuitori pe an, pe când oricare alt carcinoid malign a fost raportat după autopsie ca având o incidență de 21-84 cazuri/un milion de locuitori pe an. Incidența NET gastrointestinale este de aproximativ 25-50 de cazuri la un milion de persoane în Statele Unite, ceea ce le face mai rare decât adenocarcinoamele tractului GI. Chiar și așa, incidența lor a crescut de șase ori în ultimii 30 de ani. PET clinic exprimate au o prevalență de 10 cazuri/un milion de locuitori, insulinoamele, gastrinoamele și PET nefuncționale având o incidență de 0.5-2 cazuri/un milion de locuitori pe an (Tabelul 22-2). VIPoamele sunt de două până la opt ori mai puțin frecvente, glucagonoamele de 17 până la 30 ori mai puține, iar somatostatinoamele sunt cel mai puțin frecvente. La autopsie, între 0,5-1,5% din toate cazurile au PET; cu toate acestea, în mai puțin de 1 din 1 000 de cazuri a fost vorba de o tumoră funcțională.

Atât tumorile carcinoide, cât și PET se comportă în mod obișnuit ca tumori maligne (Tabelul 22-2 și 22-3). Cu excepția insulinoamelor care în mai puțin de 10% dintre cazuri sunt maligne, între 50-100% dintre PET sunt maligne, în diferite stadii de evoluție. În ceea ce privește tumorile carcinoide, procentul tumorilor maligne variază în funcție de sediul tumoral. Incidența metastazelor variază mult pentru cele trei cele mai frecvente localizări, de la 58% pentru jejuno-ileon > 6% plămân/bronhii > rect (4%) (Tabelul 22-3). Un număr de factori, enumerați în Tabelul 22-4, influențează rata de supraviețuire și agresivitatea tumorilor, atât pentru tumorile carcinoide, cât și pentru PET. Pacienții cu PET (exceptând insulinoamele) au în general un prognostic mai prost decât cei cu NET GI (carcinoide). Cel mai important factor de prognostic și singurul de altfel, este reprezentat de prezența metastazelor hepatice, fapt rezultat din studii simple și complexe, atât pentru tumorile carcinoide, cât și pentru PET. În mod particular, în ceea ce privește dezvoltarea metastazelor hepatice, un rol important îl are dimensiunea tumorii primare. De exemplu, în cazul tumorilor carcinoide de intestin subțire, cea mai importantă cauză de sindrom carcinoid este reprezentată de prezența metastazelor hepatice (Tabelul 22-2), metastazele dezvoltându-se în 15-25% dintre cazuri dacă diametrul tumorii este < 1 cm, în 58-80% dintre cazuri dacă este între 1-2cm și în > 75% dintre cazuri dacă diametrul este > 2 cm. Date similare există și în cazul gastrinoamelor și al altor PET, unde se pare că mărimea tumorii primare este un important factor de predicție în ceea ce privește dezvoltarea metastazelor hepatice, independent de alte cauze. Prezența metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici; profunzimea invaziei; rata rapidă de creștere; diferite caracteristici histologice [grad de diferențiere, rata mitozelor, indicii de creștere, densitatea vascularizației, factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) și expresia metaloproteinazei CD10]; necroza; prezența citocheratinei; niveluri crescute de fosfatază alcalină; vârsta înaintată, stadii avansate în clasificarea OMS, TNM sau sistemele de gradare și rezultatele citometriei în flux, cum ar fi prezența aneuploidiei, sunt toți factori importanți de prognostic în dezvoltarea bolii metastatice (Tabelul 22-4). Pentru pacienții cu tumori carcinoide, alți factori de prognostic negativ sunt reprezentați de dezvoltarea sindromului carcinoid (în special dezvoltarea bolii cardiace carcinoide), sexul masculin, prezența unei tumori simptomatice sau niveluri crescute ale unor markeri tumorali [acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIIA), neuropeptidul K, cromogranina A] plus prezența altor trăsături moleculare. PET-urile sau gastrinoamele au fost cel mai bine studiate PET pe termen lung, prognosticul negativ este dat de sexul feminin, supraexprimarea oncogenei Ha-ras sau a genei p53, absența

TABELUL 22-5

SINDROAME GENETICE ASOCIATE CU O INCIDENȚĂ CRESCUTĂ A TUMORILOR NEUROENDOCRINE (NET) [CARCINOIDE SAU TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE (PET)]

SINDROMUL	LOCUL MUTAȚIEI GENETICE ȘI PRODUSUL GENEI	PREZENȚA/FRECVENȚA NET
Neoplazie endocrină multiplă tip-1 (MEN1)	11q13 (codează menina, o proteină de 610-aminoacizi)	80-100% dezvoltă PET (microscopic), 20-80% (clinic): (nefuncțional > gastrinom > insulinom) Carcinoide: gastric (13-30%), bronșic/timic (8%)
Boala von Hippel-Lindau	3q25 (codează o proteină de 213-aminoacizi)	12-17% dezvoltă PET (aproape întotdeauna nefuncțional)
Boala von Recklinghausen's [neurofibromatoza 1 (NF-1)]	17q11.2 (codează neurofibromina, o proteină de 2 485-aminoacizi)	0-10% dezvoltă PET, somatostatinom duodenal primar (de obicei nefuncțional). Rar apar insulinoame, gastrinoame
Scleroza tuberoasă	9q34 [(TSC1) codeaza hamartina, o proteină de 1 164-aminoacizi]; 16p13 [(TSC2) codează tuberina, o proteină de 1 807-amnoacizi]	În mod neobișuit dezvoltă PET [nefuncțional și funcțional (insulinom, gastrinom)]

neoplaziei endocrine multiple 1 (MEN1) și niveluri crescute ale diferiților markeri tumorali (cromogranina A, gastrina) plus prezența altor trăsături moleculare (Tabelul 22-4).

Din cauza modificărilor genetice, un număr de boli sunt asociate cu un risc crescut în a dezvolta tumori neuroendocrine (**Tabelul 22-5**). Fiecare dintre acestea este cauzată de pierderea unei posibile gene supresoare tumorale. Cea mai importantă este MEN 1, o boală autozomal dominantă, determinată de un defect al exonului genei 10 de pe cromozomul 11q13, care codifică o proteină nucleară de 610 aminoacizi numită menină (Capitolul 23). Dintre pacienții cu MEN 1, 95-100% dezvoltă hiperparatiroidism datorită hiperplaziei paratiroidelor, 80-100% PET, 54-80% adenoame pituitare, 27-36% adenoame adrenale, 8% carcinoide bronșice, 8% carcinoide timice și 13-30% carcinoide gastrice la pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison (ZES), tumori ale pielii [angiofibroame (88%), colagenoame (72%)], tumori ale sistemului nervos central (CNS) [meningioame (<8%)] și tumori de mușchi neted [leiomioame, leiomiosarcoame (1-7%)] . Din pacienții cu MEN 1, 80-100% dezvoltă PET nefuncționale (majoritatea sunt microscopice, 0-13% fiind mari/simptomatice); PET funcționale apar la 20-80% în diferite studii din care o medie de 54% dezvoltă sindromul Zollinger-Ellison, 18% insulinoame, 3% glucagonoame, 3% VIPoame și <1% GRFoame sau somatostatinoame. MEN 1 se regăsește la 20-25% din pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, la 4% din cei cu insulinoame și într-un procent scăzut (< 5%) la pacienții cu alte PET-uri.

Există trei facomatoze asociate tumorilor neuroendocrine: boala von Hippel-Lindau (VHL), boala von Recklinghausen [neurofibromatoză (NF) tip 1] și scleroza tuberoasă (boala Bourneville) (Tabelul 22-5). VHL este o boală autozomal dominantă, cauzată de mutația unei gene de pe cromozomul 3p25 care codează o proteină de 213 aminoacizi care interacționează cu familia proteinelor de elongare, funcționând ca un regulator al transcripției (Cap. 6, 23).

Dintre pacienții cu hemangioblastom cerebelos, cancer renal și feocromocitom, 10-17% vor dezvolta o PET. Majoritatea sunt nefuncționale, deși au fost raportate insulinoame și VIPoame. Cei cu NF-1 (boala von Recklinghausen) au un defect genetic pe cromozomul 17q11.2 care codează neurofibromina, o proteină de 2845 aminoacizi, care funcționează în celulele normale ca un supresor al cascadei de semnalizare ras. 10% dintre acești pacienți vor dezvolta o tumoră carcinoidă de tract gastrointestinal superior, localizată mai frecvent în regiunea periampulară (54%). Multe dintre aceste tumori sunt clasificate ca fiind somatostatinoame, deoarece conțin somatostatină la imunohistochimie; însă, ele în mod obișnuit nu secretă somatostatină și rar produc un sindrom clinic de somatostatinom. NF-1 a fost excepțional asociată cu insulinoame și cu sindromul Zollinger-Ellison. În schimb, NF-1 a fost raportat la 48% dintre toate somatostatinoamele duodenale și la 23% dintre tumorile carcinoide ampulare.

Scleroza tuberoasă este cauzată fie de mutații ale hamartinei (TSC1), o proteină de 1 164 de aminoacizi, fie ale tuberinei (TSC2), care conține 1 807 aminoacizi. Ambele proteine sunt implicate în căi ale semnalizării fosfatidilinozitol 3 kinazei și ale mTor. Puține cazuri au fost raportate la acești pacienți, cazuri care includ PET funcționale și nefuncționale (Tabelul 22-5).

În comparație cu cele mai frecvente tumori neuroendocrine, cum ar fi carcinomul sânului, al colonului, al plămânului sau al stomacului, nici tumorile carcinoide, nici PET-urile nu prezintă mutații ale oncogenelor comune (*ras*, *myc*, *fos*, *src*, *jun*) sau ale genelor supresor tumorale (p53, gena susceptibilității la retinoblastom), fapt care s-a dovedit a fi important în patogeneza moleculară (Tabelul 22-1). Mutații care ar putea fi importante pentru patogeneză includ modificări ale genei *MEN1*, ale genei supresor tumorală p16/MTS1 și ale genei *DPC4/Smad 4*; amplificarea protooncogenei HER-2/*neu*; mutații ale factorilor de transcripție [Hoxc6 (carcinoide gastrointestinale)], ale factorilor de creștere și ale expresiei receptorilor lor; metilarea unui număr de gene care duce probabil la inactivarea acestora; deleții ale unor gene supresor tumorale necunoscute și de asemenea, inserții în alte gene necunoscute (Tabelul 22-1). Studii comparative de hibridizare genetică, de tipare alelică și de analiză a polimorfismului unic nucleotidic ale întregului genom au arătat că pierderile și câștigurile cromozomiale sunt obișnuite pentru PET-uri și tumori carcinoide, însă diferă între aceste două NET, iar unele au semnificație prognostică (Tabelul 22-4). Mutații ale genei *MEN 1* au probabil o importanță particulară. În 93% dintre PET-urile sporadice (la pacienții fără MEN 1) există o pierdere a heterozigozității pe locusul MEN 1 de pe cromozomul 11q13 și, de asemenea, la 26-75% dintre tumorile carcinoide sporadice. Mutații ale genei *MEN 1* au fost raportate la 31-34% dintre gastrinoamele sporadice. Prezența unui anumit număr dintre aceste modificări moleculare (PET sau carcinoid) se corelează cu rata de creștere a tumorii, dimensiunea tumorii și extensia sau gradul de invazie a bolii, având semnificație prognostică.

TUMORILE CARCINOIDE ȘI SINDROMUL CARCINOID

CARACTERISTICI ALE CELOR MAI FRECVENTE TUMORI CARCINOIDE GASTROINTESTINALE

Carcinoide apendiculare

Carcinoidele apendiculare, cu localizare mai frecventă la vârful apendicelui, sunt diagnosticate 1 la fiecare 200-300 de apendicectomii. Majoritatea (> 90%) au diametrul < 1 cm, fără metastaze, fapt care reiese din studii mai vechi, dar în studiile recente s-a demonstrat că între 2-35% au metastaze (Tabelul 22-3). Din datele SEER, reiese că din 1 570 de carcinoide apendiculare, 62% au fost localizate, 27% aveau metastaze regionale și 8 aveau metastaze la distanță. Aproximativ 50% dintre cele cu dimensiuni între 1 și 2 cm au metastazat în ganglionii limfatici. Procentul acestor tumori din numărul total de carcinoide a scăzut de la 43,9% (1950-1969) la 2,4% (1992-1999).

Carcinoidele intestinului subțire

Carcinoidele intestinului subțire reprezintă o treime dintre tumorile intestinului subțire, fapt ce reiese din mai multe studii de chirurgie. Acestea sunt frecvent multiple; 70-80% sunt la nivelul ileonului și 70% dintre cele până în 6 cm, la nivelul valvei ileo-cecale. 40% au diametrul sub 1 cm, 32% au diametrul între 1-2 cm și 29% îl au mai mare de 2 cm. Între 35 și 70% se asociază cu metastaze (Tabelul 22-3). Caracteristic acestor tumori este producerea unei importante reacții fibrotice care poate determina obstrucție intestinală. Metastazele la distanță apar 30-60% în ficat, 3% în os și 4% în plămân. Dimensiunea tumorii reprezintă un factor important în apariția metastazelor, lucru menționat și mai sus. Chiar și așa, o parte dintre tumorile carcinoide mici ale intestinului subțire (< 1 cm) au metastaze în 15-25% dintre cazuri, pe când pentru tumorile cu diametrul între 1-2 cm, procentul va crește la 58-100%. Carcinoidele se dezvoltă și la nivelul duodenului, 31% având metastaze. Carcinoidele intestinului subțire sunt cea mai importantă cauză de sindrom carcinoid și vor fi discutate în secțiunea următoare (**Tabelul 22-6**).

Carcinoidele rectale

Carcinoidele rectale reprezintă 1-2% din totalul tumorilor rectale. Se diagnostichează aproximativ 1 la fiecare 2 500 de proctoscopii. Aproape toate sunt localizate între 4 și 13 cm deasupra liniei dințate. Majoritatea sunt mici, 60-80% având diametrul < 1 cm și foarte rar metastazează (5%). Tumorile cu dimensiuni între 1 și 2 cm pot metastaza în 5-30% dintre cazuri, iar cele > 2 cm în 70% dintre cazuri, deși sunt foarte rare.

TABELUL 22-6

CARACTERISTICILE CLINICE ALE PACIENȚILOR CU SINDROM CARCINOID

	LA PREZENTARE	ÎN CURSUL BOLII
SIMPTOME/SEMNE		
Diaree	32–73%	68–84%
Flush	23–65%	63–74%
Durere	10%	34%
Astm/wheezing	4–8%	3–18%
Pelagră	2%	5%
Niciunul	12%	22%
Boală cardiacă carcinoidă prezentă	11%	14–41%
DEMOGRAFIE		
Bărbați	46–59%	46–61%
Vârstă		
Medie	57 ani	52–54 ani
Interval	25–79 ani	9–91 ani
LOCALIZAREA TUMORALĂ		
Proenteron	5–9%	2–33%
Mezenteron	78–87%	60–87%
Metenteron	1–5%	1–8%
Necunoscut	2–11%	2–15%

Carcinoidele bronșice

Carcinoidele bronșice reprezintă 1-2% dintre tumorile primare pulmonare. Frecvența carcinoidelor bronșice a crescut de mai mult de cinci ori în ultimii 30 de ani. Au fost propuse mai multe clasificări ale tumorilor carcinoide bronșice. În unele studii, NET-urile pulmonare au fost clasificate în patru categorii: carcinoid tipic [denumit și tumoră carcinoidă bronșică, carcinom cu celule Kulchitsky tip I (KCC-1)], carcinoid atipic [denumit și carcinom neuroendocrin bine diferențiat (KC-II)], carcinom neuroendocrin intermediar cu celule mici și carcinom neuroendocrin cu celule mici (KC-III). O altă clasificare propune trei categorii pentru NET-urile pulmonare: carcinoid benign sau cu grad mic de malignitate (carcinoidul tipic), cu grad mic de malignitate (carcinoid atipic) și cu grad mare de malignitate (carcinom cu celule mari sau mici puțin deferențiat). Clasificarea OMS cuprinde patru clase: carcinoid tipic, carcinoid atipic, carcinom neuroendocrin cu celule mari și carcinom cu celule mici. Aceste clase diferite de NET pulmonare au prognostice diferite, care variază de la excelent pentru carcinoidul tipic, până la un prognostic nefavorabil pentru carcinoamele neuroendocrine cu celule mici. Prezența carcinoidelor cu celule mari sau mici este legată de consumul de tutun, dar nu și a celor tipice sau atipice.

Carcinoidele gastrice

Carcinoidele gastrice au o frecvență de 3 la fiecare 1 000 de neoplasme gastrice. Se pare că există trei subtipuri diferite de carcinoide gastrice care apar în populație. Fiecare dintre ele își are originea în celulele gastrice enterocromafin-like (celulele ECL), una dintre cele șase tipuri de celule neuroendocrine gastrice din mucoasa gastrică. Două subtipuri se asociază cu stări hipergastrinemice, fie cu gastrita cronică atrofică (tipul I) (80% dintre toate carcinoidele gastrice), fie cu sindromul Zollinger-Ellison, care apare aproape întotdeauna în cadrul sindromului MEN 1 (tipul II) (6% dintre cazuri). Aceste tumori au în general o evoluție benignă, tipul I fiind rar asociat cu metastaze (< 10%), pe când tumorile tip II sunt puțin mai agresive, fiind asociate cu metastaze în 10-33% dintre cazuri. În mod normal, tumorile sunt multiple, mici și infiltrează doar submucoasa. Al treilea subtip de carcinoid gastric (tipul III) (sporadic) nu se asociază cu hipergastrinemie (14-25% dintre toate carcinoidele gastrice) și are o evoluție agresivă, 54-66% dezvoltând metastaze. Carcinoidele sporadice sunt în general tumori unice, mari; 50% au histologie atipică și pot fi o cauză a sindromului carcinoid. Carcinoidele gastrice sunt într-o continuă creștere, raportat la toate carcinoidele [1,96% (1969-1971), 3,6% (1973-1991), 5,8(1991-1999)].

TUMORI CARCINOIDE FĂRĂ SINDROM CARCINOID

Vârsta pacienților la diagnostic variază de la 10 la 93 de ani, cu o vârstă medie de 63 de ani pentru intestinul subțire și 66 de ani pentru rect. Modul de prezentare depinde de

localizarea tumorii și de invazia malignă. La nivelul apendicelui, tumorile carcinoide sunt diagnosticate accidental, în timpul intervențiilor chirurgicale pentru suspiciunea de apendicită. Carcinoidele intestinului subțire de la nivelul jejuno-ileonului se manifestă prin dureri abdominale periodice (51%), obstrucție intestinală prin ileus/invaginare (31%), tumoră abdominală (17%) sau sângerare gastrointestinală. Datorită simptomelor nespecifice, diagnosticul este de obicei amânat cu aproximativ 2 ani de la debutul acestora, putând ajunge chiar până la 20 de ani. Cele duodenale, gastrice și rectale sunt diagnosticate frecvent din întâmplare, în timpul endoscopiilor. Cele mai frecvente simptome ale carcinoidelor rectale sunt melena/sângerare (39%), constipație (17%) și diaree (12%). Carcinoidele bronșice sunt frecvent descoperite ca o modificare a radiografiei toracice, 31% dintre pacienți fiind asimptomatici. Carcinoidele timice se prezintă ca mase mediastinale anterioare, de obicei pe o radiografie de torace sau o investigație CT. Carcinoidele ovariene și testiculare se prezintă ca mase tumorale descoperite la examenul fizic sau la ecografie. Metastazele tumorilor carcinoide la nivelul ficatului se manifestă printr-o hepatomegalie la un pacient care poate avea simptome minime și teste funcționale hepatice aproape normale.

TUMORI CARCINOIDE CU MANIFESTĂRI SISTEMICE CAUZATE DE PRODUȘII DE SECREȚIE

În funcție de imunohistochimie, tumorile carcinoide pot conține numeroase peptide gastrointestinale: gastrină, insulină, somatostatină, motilină, neurotensină, tahichinine (substanța K, substanța P, neuropeptidul K), glucagon, peptidul eliberator al gastrinei, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), polipeptidul pancreatic (PP), ghrelină, alte peptide biologic active (ACTH, calcitonină, hormon de creștere), prostaglandine și amine bioactive (serotonină). Aceste substanțe pot fi eliberate în cantități suficiente pentru a produce simptome sau nu. În mai multe studii despre tumorile carcinoide s-a arătat că pacienții aveau niveluri serice crescute de PP în 43% dintre cazuri, motilină în 14%, gastrină în 15% și VIP în 6% dintre cazuri. Carcinoidele proenteronului au o probabilitate mai mare de producere a peptidelor gastrointestinale decât carcinoidele intestinului subțire. Producția ectopică de ACTH care determină sindrom Cushing se asociază din ce în ce mai mult cu carcinoidele de proenteron (în mod special cu cele de tract respirator), iar în unele studii a fost cea mai frecventă cauză de sindrom Cushing cu secreție ectopică de ACTH, reprezentând 64% dintre toate cazurile. Acromegalia cauzată de secreția factorului de eliberare a hormonului de creștere se asociază cu carcinoidele de proenteron, la fel ca sindromul somatostatinomului, spre deosebire de asocierea acesteia cu carcinoidele duodenale, care este rară. Cel mai frecvent sindrom cu manifestări sistemice este sindromul carcinoid care va fi discutat în detaliu în secțiunea următoare.

SINDROMUL CARCINOID

Caracteristici clinice

Trăsaturile principale la prezentare, cât și pe parcursul bolii, rezultate în urma studiilor, sunt arătate în Tabelul 22-6. Flush-ul și diareea sunt cele mai frecvente simptome; ele apar la 73% dintre cazuri în faza inițială și în 89% dintre cazuri în timpul bolii. Caracteristic pentru flush este debutul brusc; reprezintă un eritem roșu aprins sau violaceu al părții superioare a corpului, în special la nivelul gâtului și al feței, adesea fiind asociat cu o senzație de căldură locală și rar cu prurit, lăcrimare, diaree sau edem facial. Flush-ul poate fi declanșat de stres, alcool, efort fizic, anumite alimente, cum ar fi brânza sau anumite substanțe, ca de exemplu catecolamine, pentagastrină și inhibitorii de recaptare ai serotoninei. Episoadele de flush pot fi scurte, mai ales în stadiul inițial, cu o durată între 2 și 5 minute, sau pot dura ore, tardiv în evoluția bolii. Este de obicei asociat cu carcinoidele de intestin subțire metastazate, dar poate să apară și în cazul carcinoidelor de tract digestiv superior. În cazul carcinoidelor bronșice, flush-ul are frecvent o durată de ore până la zile, de culoare roșie și asociat cu salivație, lăcrimare, diaforeză, diaree și hipotensiune arterială. Flush-ul asociat carcinoidelor gastrice poate avea de asemenea o culoare roșie, dar în schimb are o distribuție neuniformă la nivelul gâtului și al feței, deși flush-ul clasic întâlnit la carcinoidele intestinului subțire poate fi prezent și în acest caz. Poate fi cauzat de alimente și poate fi însoțit de prurit.

Diareea este prezentă în 32-73% dintre cazurile inițiale de boală și în 68-84% dintre cazuri apare pe parcursul bolii. Aceasta însoțește în mod obișnuit flush-ul (85% dintre cazuri). Diareea este descrisă ca fiind apoasă, 60% dintre pacienți având < 1 L/zi diaree. Steatoreea este prezentă la 67% dintre cazuri și în 46% este mai mare de 15 g/zi (normal < 7 g). Durerea abdominală poate însoți diareea sau poate apărea în absența acesteia în 10-34% dintre cazuri.

Manifestările cardiace apar la 11-20% dintre pacienții cu sindrom carcinoid la debut și în 17-56% (în medie 40%) în cursul bolii. Boala cardiacă este cauzată de formarea plăcilor fibroase (formate din celule musculare netede, miofibroblaști și țesut elastic) la nivelul endocardului, mai întâi pe partea dreaptă, deși leziunile pot apărea rar și pe partea stângă, mai ales acolo unde există foramen ovale patentă. Depozitele fibroase dense sunt mai frecvente pe fața ventriculară a valvei tricuspide și mult mai rar pe cuspele valvei pulmonare. Predomină stenoza pulmonară rezultată în urma mobilității reduse a valvei din cauza modificărilor fibrotice, pe când la nivelul valvei tricuspide predomină regurgitarea, valva neputându-se închide complet. În general, dintre pacienții cu boală cardiacă carcinoidă, 97% au insuficiență tricuspidiană, 59% stenoză de tricuspidă, 50% insuficiență pulmonară, 25% stenoză pulmonară și 11% (0-25%) au afectare a părții stângi a inimii. Până la 80% dintre pacienții cu leziuni cardiace dezvoltă insuficiență cardiacă. Afectarea cardiacă stângă este mai puțin extinsă, apare la 30% dintre autopsii și mai frecvent este afectată valva mitrală.

Alte manifestări clinice includ wheezing-ul sau simptome specifice astmului (8-18%) și leziuni cutanate pelagroide (2-25%). Multe alte probleme extracardiace cauzate de fibroză au fost raportate, incluzând fibroză retroperitoneală care determină obstrucție uretrală, boala Peyronie a penisului, fibroză intraabdominală și ocluzia arterelor și a venelor mezenterice.

Fiziopatologie

Sindromul carcinoid s-a manifestat la 8% din 8 876 de pacienți cu tumori carcinoide, cu o rată de 1,4-18,4% în diferite studii. Acesta apare doar când concentrația produșilor secretați de tumoră este suficient de mare pentru a ajunge în circulația sistemică. În 91% dintre cazuri, sindromul carcinoid se manifestă după apariția metastazelor hepatice. În mod excepțional, o tumoră carcinoidă primară intestinală cu metastaze ganglionare și invazie retroperitoneală, un carcinoid pancreatic cu invazie în ganglionii limfatici retroperitoneali sau un carcinoid pulmonar ori ovarian cu acces direct la circulația sistemică pot fi cauza unui sindrom carcinoid, în lipsa metastazelor hepatice. Nu toate tumorile carcinoide au același risc de a metastaza și de a determina un sindrom carcinoid (Tabelul 22-3). Carcinoidele de mezenteron reprezintă cauza a 60-67% dintre sindroamele carcinoide, tumorile de proenteron 2-33%, tumorile de metenteron 1-8%, iar cele cu localizare primară necunoscută reprezintă 2-15%.

Unul dintre produșii de secreție principali ai tumorilor carcinoide, implicat în producerea sindromului carcinoid, este reprezentat de serotonină [5-hidroxitriptamina (5-HT)] (Fig. 22-1), care este sintetizată din triptofan. Până la 50% din triptofanul adus din alimentație poate fi utilizat de către celulele tumorale pentru a sintetiza serotonină, ceea ce poate duce la depozite insuficiente pentru conversia în niacină; astfel, unii pacienți (2,5%) dezvoltă leziuni asemănătoare celor din pelagră. Serotonina are numeroase efecte biologice, cum ar fi stimularea secreției intestinale cu inhibiția absorbției, stimularea creșterii motilității intestinale și stimularea fibrogenezei. În mai multe studii s-a arătat că 56-88% dintre toate tumorile carcinoide sunt asociate cu o producție crescută de serotonină; cu toate acestea, 12-26% dintre pacienți nu au dezvoltat sindromul carcinoid. Alt studiu demonstrează că serotonina plachetară a fost crescută la 96% dintre pacienții cu tumoră carcinoidă de mezenteron, la 43% dintre cei cu tumoră carcinoidă de proenteron și la 0% dintre cei cu tumori carcinoide de metenteron. La 90-100% dintre pacienții cu sindrom carcinoid există dovada producției excesive de serotonină. Se consideră că serotonina ar fi principala responsabilă pentru diaree, din cauza efectelor sale asupra motilității intestinale, mai ales prin acțiunea asupra receptorilor 5-HT_3 și mai puțin prin receptorii 5-HT_4. Antagoniștii receptorilor pentru serotonină (în special antagoniștii 5-HT_3) ameliorează diareea la mulți dintre pacienți, dar nu la toți. Studii adiționale sugerează că prostaglandina E2 (PGE2) și tahichininele ar fi mediatori importanți ai diareei la unii pacienți. Într-un studiu, nivelurile plasmatice ale tahichininei au fost corelate atât cu flush-ul, cât și cu diareea. Serotonina pare să nu fie implicată în apariția flush-ului, deoarece antagoniștii receptorilor pentru serotonină nu reduc flush-ul. La pacienții cu tumoră carcinoidă gastrică, flush-ul roșu, neuniform, pruriginos este probabil cauzat de eliberarea de histamină, deoarece antagoniștii receptorilor H_1 și H_2 îl pot preveni. Multe studii au arătat că tahichininele sunt depozitate în tumora carcinoidă și eliberate în timpul flush-ului. Însă, alte studii au demonstrat că la acești pacienți, octreotidul poate reduce flush-ul indus de pentagastrină, fără a modifica nivelul plasmatic crescut al substanței P, fapt ce sugerează că alți mediatori sunt implicați în apariția flush-ului. A fost emisă o ipoteză conform căreia există o corelație între apariția flush-ului și nivelurile plasmatice de tahichinine, dar fără legătură cu substanța P. Atât serotonina, cât și histamina par a fi responsabile de producerea wheezing-ului și a reacției fibrotice care implică cordul, boala Peyronie și fibroza intraabdominală. Mecanismul exact al producerii bolii cardiace a rămas necunoscut, deși din ce în ce mai multe dovezi susțin rolul principal pe care l-ar avea serotonina. Boala valvulară cauzată de medicamentul dexfenfluramină, care acționează prin inhibarea apetitului, este dificil de deosebit histologic de cea produsă de carcinoid. Mai departe, agoniștii receptorilor de dopamină derivați din ergot, folosiți în tratamentul bolii Parkinson (pergolide, cabergolină), determină o afectare cardiacă foarte asemănătoare cu cea observată în sindromul carcinoid. Metaboliții fenfluraminei, ca și cei ai agoniștilor receptorilor dopaminergici au o afinitate crescută pentru subtipul 5-HT_{2B} al receptorilor serotoninergici, a căror activare determină inducerea mitozei fibroblaștilor. Subtipurile receptorilor serotoninergici 5-$HT_{1B,1D,2A,2B}$ sunt exprimați în mod normal în celulele interstițiale ale valvelor cardiace. Se știe că niveluri crescute ale receptorilor 5-HT_{2B} există la nivelul valvelor cardiace, al fibroblaștilor cardiaci și al cardiomiocitelor. Studii pe culturi de celule interstițiale din valve cardiace umane au demonstrat că aceste medicamente valvulopatice induc mitoza prin activarea receptorilor 5-HT_{2B} și prin stimularea creșterii factorului de transformare β și a biosintezei colagenului. Aceste observații susțin ipoteza conform căreia excesul de serotonină din tumorile carcinoide are un rol important în patogenia valvulară, posibil prin activarea receptorilor 5-HT_{2B} din endocard. Atât nivelul excesului de serotonină, cât și chimioterapia prealabilă sunt factori importanți în predicția progresului bolii cardiace. De asemenea, la pacienții cu boală cardiacă, a fost raportat un nivel crescut de peptid natriuretic atrial (PNA), dar rolul său în patogeneză este necunoscut. Oricum, niveluri plasmatice crescute de PNA înseamnă un prognostic mai nefavorabil. Nivelurile plasmatice ale factorului de creștere al țesutului conjunctiv sunt crescute în multe stări fibrotice; niveluri crescute apar și la pacienții cu boală cardiacă carcinoidă și se corelează cu prezența disfuncției ventriculare drepte și mărimea regurgitației valvulare la pacienții cu tumoră carcinoidă.

Pacienții pot dezvolta fie un sindrom carcinoid tipic, fie, rar, unul atipic. La pacienții cu forma tipică, care este frecvent cauzată de carcinoidele mezenteronului, conversia triptofanului în 5-HTP este etapa limitantă a sintezei

(Fig. 22-1). Odată 5-HTP format, este rapid convertit în 5-HT și stocat în granulele secretorii ale tumorii sau ale trombocitelor. O cantitate mică rămâne în plasmă și este transformată în 5-HIAA, care apare în cantități mari în urină. Acești pacienți au un nivel general crescut de serotonină, niveluri crescute în sânge și în trombocite și niveluri crescute de acid 5-hidroxiindolacetic în urină (5-HIAA). Unele tumori carcinoide produc un sindrom carcinoid atipic care pare a fi cauzat de deficitul enzimei dopa decarboxilază; astfel, 5-HTP nu poate fi transformat în 5-HT (serotonină), iar 5-HTP este eliberat în torentul sangvin (Fig. 22-1). La acești pacienți, nivelurile plasmatice ale serotoninei pot fi normale, dar cele urinare pot fi crescute, deoarece o parte din 5-HTP este transformat în 5-HT la nivel renal. Caracteristic, 5-HTP și 5-HT urinare sunt crescute, dar nivelurile 5-HIAA sunt doar ușor crescute. Carcinoidele de proenteron au probabilitatea cea mai mare să determine un sindrom carcinoid atipic.

Una dintre complicațiile iminente amenințătoare de viață ale sindromului carcinoid este criza carcinoidă. Aceasta este mai frecventă la pacienții care au simptome intense sau niveluri urinare foarte mari de 5-HIAA (> 200 mg/dL). Crizele pot apărea spontan sau provocate de stres, anestezie, chimioterapie sau biopsie. Pacienții au flush intens, diaree, dureri abdominale, manifestări cardiace precum tahicardie, hiper- sau hipotensiune arterială. Netratată corespunzător, criza poate fi fatală.

DIAGNOSTICUL TUMORII CARCINOIDE ȘI AL SINDROMULUI CARCINOID

Diagnosticul sindromului carcinoid se bazează pe determinarea plasmatică sau urinară a serotoninei sau a metaboliților acesteia în urină. Cel mai frecvent se determină 5-HIAA. Rezultate fals-pozitive apar la pacienții care consumă alimente cu un conținut crescut de serotonină, cum ar fi banane, nuci, arahide, avocado, nuci americane (hicori) sau iau anumite medicamente (sirop de tuse care conține guaifenesină, acetaminofen, salicilați, inhibitori ai recaptării serotoninei sau L-dopa). Limitele normale ale excreției urinare de 5-HIAA sunt între 2-8 mg/dL. Într-un studiu, excesul de serotonină a fost observat la 92% dintre pacienții cu sindrom carcinoid, iar în alt studiu, 5-HIAA a avut o sensibilitate de 73% și o specificitate de 100% pentru sindromul carcinoid.

Majoritatea medicilor folosesc doar rata excreției urinare a 5-HIAA; cu toate acestea, nivelurile plasmatice și plachetare ale serotoninei oferă informații suplimentare atunci când sunt disponibile. Nivelurile plachetare ale serotoninei sunt mai sensibile decât 5-HIAA urinar, dar în general nu sunt disponibile. Din cauza faptului că pacienții cu tumori carcinoide de proenteron pot avea un sindrom carcinoid atipic, atunci când este suspectat un astfel de caz și nivelurile urinare de 5-HIAA sunt normale sau ușor crescute, pot fi determinați alți metaboliți urinari ai triptofanului, ca de exemplu 5-HTP și 5-HT (Fig. 22-1).

Flush-ul apare în multe alte boli, cum ar fi mastocitoza sistemică, leucemia mieloidă cronică cu eliberare crescută de serotonină, menopauza, reacții post-alcool sau glutamat, efecte adverse ale clorpropamidei, ale blocantelor canalelor de calciu și ale acidului nicotinic. Niciuna dintre acestea nu determină creșterea urinară a 5-HIAA.

Diagnosticul de tumoră carcinoidă poate fi sugerat de sindromul carcinoid, de simptomele abdominale recurente la un pacient aparent sănătos sau de descoperirea unei hepatomegalii sau a metastazelor hepatice asociate cu simptome minime. Carcinoidele ileale care reprezintă până la 25% dintre carcinoidele diagnosticate clinic trebuie suspectate la pacienții cu obstrucție intestinală, dureri abdominale, flush și diaree.

Nivelurile serice de cromogranina A sunt crescute la 56-100% dintre pacienții cu tumori carcinoide și se corelează cu mărimea tumorii. Nu sunt specifice tumorilor carcinoide, pentru că sunt de asemenea crescute la pacienții cu PET sau alte tumori neuroendocrine. Nivelurile de enolază neuronal specifică plasmatică sunt și ele folosite ca marker pentru tumorile carcinoide, dar sunt mai puțin sensibile decât cromogranina A, fiind crescute la doar 17-47% dintre pacienți.

TRATAMENT — Sindromul carcinoid și tumorile carcinoide fără metastaze

SINDROMUL CARCINOID Tratamentul include evitarea condițiilor care precipită flush-ul, suplimentarea dietei cu nicotinamidă, tratamentul insuficienței cardiace cu diuretice, tratamentul wheezing-ului cu bronhodilatatoare orale și controlul diareei cu agenți antidiareici, cum ar fi loperamid sau difenoxilat. Dacă totuși persistă simptomele, antagoniștii receptorilor pentru serotonină sau analogii de somatostatină sunt alte variante (**Fig. 22-2**).

Există 14 subclase de receptori pentru serotonină, dar nu există antagoniști pentru fiecare. Antagoniștii receptorilor 5-HT_1 și 5-HT_2 sunt metilsergida, ciproheptadină și ketanserină, toți folosiți în controlul diareei, dar fără efect asupra flush-ului. Folosirea metilsergidei este limitată, deoarece poate cauza sau spori fibroza retroperitoneală. Ketanserina diminuează diareea la 30-100% dintre pacienți. Antagoniștii receptorilor 5-HT3 (ondansetron, tropisetron, alosetron) pot controla diareea și greața la aproape 100% dintre pacienți și ocazional pot ameliora flush-ul. O combinație a antagoniștilor de receptori histaminici H_1 și H_2 (difenhidramină și cimetidină sau ranitidină) poate controla flush-ul la pacienții cu carcinoid de proenteron.

Analogii sintetici de somatostatină (octreotid, lanreotid) sunt în momentul de față cei mai folosiți pentru controlul simptomelor pacienților cu sindrom carcinoid (Fig. 22-2). Aceste medicamente sunt utile în ameliorarea simptomelor și scăderea nivelurilor urinare ale 5-HIAA la pacienții cu acest sindrom. Octreotide-LAR și lanreotid-SR/autogel (Somatuline) controlează simptomele

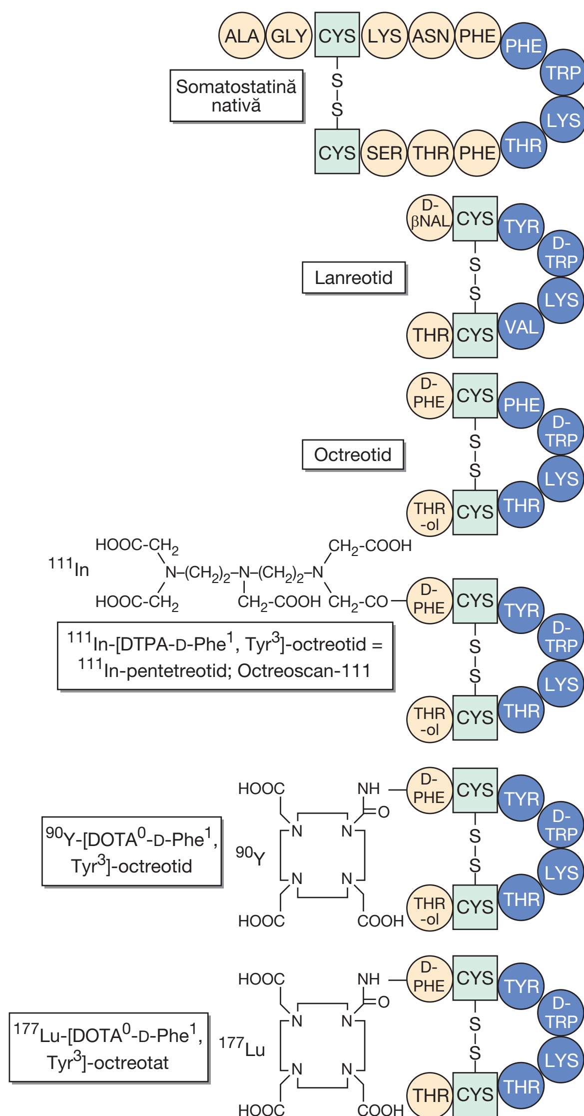


FIGURA 22-2

Structura somatostatinei și a analogilor sintetici folosiți pentru diagnostic și tratament.

la 74 până la 68% dintre pacienții cu sindrom carcinoid, între 51-59% având și răspuns biochimic. Pacienții cu simptome ușoare spre moderate sunt de obicei tratați inițial cu octreotid 100 μg s.c. la fiecare 8 ore sau încep cu formele de depozit cu durată lungă de acțiune administrate lunar (octreotid-LAR și lanreotid-autogel). 40% dintre pacienți scapă de sub control după un timp de aproximativ 4 luni, iar doza de depozit trebuie crescută și de asemenea adăugată forma cu durată scurtă de acțiune, octreotid s.c.

Boala cardiacă carcinoidă este asociată cu scăderea mediei de viață (3,8 ani) și deci trebuie investigată și evaluată cu atenție la toți pacienții cu sindrom carcinoid. Ecocardiografia transtoracică rămâne baza stabilirii diagnosticului de boală cardiacă carcinoidă și în determinarea tipului și a extensiei modificărilor. Tratamentul cu diuretice și analogi de somatostatină poate reduce efectele negative asupra hemodinamicii și, secundar, riscul de insuficiență cardiacă. Rămâne neclar dacă tratamentul pe termen lung cu aceste medicamente scade progresia bolii cardiace carcinoide. Valvuloplastia cu balon pentru stenoza valvelor sau chirurgia cardiacă valvulară pot fi necesare.

La pacienții cu criză carcinoidă, analogii de somatostatină sunt utilizați atât pentru a trata, cât și pentru a preveni apariția acesteia în timpul evenimentelor declanșatoare cunoscute, cum ar fi intervențiile chirurgicale, anestezia, chimioterapia și stresul. Se recomandă ca 150-250 μg de octreotid s.c. la fiecare 6-8 ore să fie folosite înainte de anestezie și să se continue pe toată durata procedurii.

Astăzi, preparatele cu eliberare prelungită atât ale octreotidului [octreotid-LAR (long acting release), 10, 20, 30 mg], cât și ale lanreotidului [lanreotide PR (prolonged release, lanreotid autogel), 60, 90, 120 mg] sunt disponibile și larg folosite datorită facilitării tratamentului pe termen lung. Octreotid-LAR (30 mg/lună) determină un nivel plasmatic ≥ 1 ng/mL pentru 25 de zile, pe când forma fără eliberare prelungită necesită trei până la șase injecții pe zi. Lanreotide autogel (Somatuline) se administrează la fiecare 4-6 săptămâni.

Efectele adverse pe termen scurt apar la jumătate dintre pacienți. Cele mai frecvente sunt durerea la locul injectării și efectele adverse gastrointestinale (59% disconfort, 15% greață, diaree). Acestea sunt în mod normal de scurtă durată și nu întrerup tratamentul. Efectele adverse importante pe termen lung includ formarea de calculi biliari, steatoree și scăderea toleranței la glucoză. Incidența calculilor biliari/noroiului biliar a fost raportată într-un studiu ca fiind de 52%, 7% având boală simptomatică care a necesitat intervenție chirurgicală.

Interferonul α pare a fi eficient în controlul simptomelor sindromului carcinoid, fie singur, fie în combinație cu embolizarea arterei hepatice. Interferonul α singur determină o rată de răspuns de 42%, iar în combinație cu embolizarea arterei hepatice, diareea a fost controlată timp de un an în 43%, iar flush-ul în 86% dintre cazuri.

Embolizarea arterei hepatice singură sau cu chimioterapie (chemoembolizare) a fost folosită în controlul simptomelor sindromului carcinoid. Doar embolizarea a controlat simptomele la 76% dintre pacienți, iar chemoembolizarea (5-fluorouracil, doxorubicină, cisplatin, mitomicin) la 60-75% dintre pacienți. Embolizarea arterei hepatice poate avea reacții adverse importante, incluzând greață, vărsături, dureri și febră. În două studii, între 5-7% dintre pacienți au decedat ca urmare a complicațiilor ocluziei arterei hepatice.

Alte medicamente au fost folosite cu succes pe un număr mic de pacienți pentru a controla simptomele sindromului carcinoid. Paraclorofenilanina poate inhiba

hidroxilaza triptofanului și astfel conversia triptofanului în 5-HTP. Oricum, efectele adverse grave, cum ar fi tulburările psihiatrice, îl fac intolerabil pe termen lung. α-metildopa inhibă conversia 5-HTp în 5-HT, dar efectele sale sunt doar parțiale. Terapia cu radioreceptor peptid (folosește radioterapia prin analogi de somatostatină marcați radioactiv), microsferele marcate radioactiv și alte metode de tratament al bolii metastatice avansate pot facilita controlul sindromului carcinoid și sunt discutate într-o secțiune următoare, legată de tratamentul bolii în stadiu avansat.

TUMORI CARCINOIDE (FĂRĂ METASTAZE) Singura terapie potențial curativă este chirurgia. Mărimea rezecției este determinată de faptul că probabilitatea de a metastaza crește odată cu dimensiunea tumorii. Pentru carcinoidele apendiculare < 1 cm, apendicectomia simplă a fost curativă în cazul a 103 pacienți urmăriți 35 de ani. Pentru carcinoidele rectale, rezecția locală este de asemenea curativă. În cazul carcinoidelor intestinului subțire < 1 cm, nu s-a ajuns la un consens. Deoarece între 15-69% dintre carcinoidele intestinului subțire cu această dimensiune au metastaze, după cum demonstrează unele studii, se recomandă rezecția largă a tumorii și rezecția în bloc a ganglionilor limfatici adiacenți mezenterici. Dacă tumora carcinoidă este > 2 cm, pentru carcinoamele rectale, apendiculare și cele ale intestinului subțire se recomandă o intervenție totală. Aceasta include o hemicolectomie dreaptă în cazul carcinoidului apendicular, o rezecție abdominoperineală sau una anterioară joasă pentru carcinoidele rectale și o rezecție în bloc a ganglionilor limfatici adiacenți pentru carcinoidele intestinale. În cazul carcinoidelor apendiculare cu dimensiuni între 1-2 cm, unii medici recomandă o simplă apendicectomie, pe când alții preferă o hemicolectomie dreaptă. Pentru carcinoidele rectale între 1-2 cm, se recomandă o excizie locală în toată grosimea tumorii.

În cazul carcinoidelor gastrice tip I sau II, care de obicei sunt < 1 cm, îndepărtarea endoscopică este recomandată. Dacă tumora carcinoidă gastrică tip I sau II este > 2 cm sau dacă există invazie locală, unii recomandă gastrectomia totală, pe când alții recomandă antrectomia în tipul I pentru a reduce hipergastrinemia, ceea ce în unele studii a dus la regresia tumorii. Pentru carcinoidele gastrice tip I sau II de 1-2 cm, nu s-a ajuns la un acord, existând recomandarea de tratament endoscopic urmat de tratament cronic cu somatostatină și urmărire atentă sau de tratament chirurgical. Carcinoidele gastrice tip III > 2 cm au ca indicație excizia și îndepărtarea ganglionilor limfatici regionali. Majoritatea tumorilor < 1 cm sunt tratate endoscopic.

Rezecția metastazelor hepatice izolate sau limitate poate aduce un beneficiu și va fi discutată într-o secțiune următoare la tratamentul bolii în stadiu avansat.

TUMORI PANCREATICE ENDOCRINE

PET-urile funcționale se prezintă clinic prin simptome datorate hormonilor în exces. Doar mai târziu, în timpul evoluției bolii, tumora per se determină simptome evidente, cum ar fi durerea abdominală. În schimb, toate simptomele PET-urilor nefuncționale sunt determinate de tumora per se. Rezultatul final al acestora este că unele PET-uri funcționale se pot manifesta prin simptome severe, fiind de fapt tumori primare mici sau nedetectabile, pe când tumorile nefuncționale se manifestă târziu în evoluție ca tumori mari, care au frecvent metastaze. Media de ani între debutul simptomelor continue și diagnostic a sindromului PET funcțional este de 4-7 ani. Astfel, diagnosticul este omis frecvent pentru perioade lungi de timp.

TRATAMENT Tumori endocrine pancreatice

Tratamentul PET-urilor necesită două strategii diferite. În primul rând, tratamentul trebuie orientat către excesul hormonal, cum este de exemplu hipersecreția gastrică acidă în gastrinoame sau hipoglicemia în insulinoame. Secreția ectopică de hormoni determină în mod obișnuit simptomele pentru care se prezintă pacientul și poate cauza complicații amenințătoare de viață. În al doilea rând, toate tumorile, cu excepția insulinoamelor, determină metastaze în > 50% dintre cazuri (Tabelul 22-2); așadar, tratamentul trebuie să fie direcționat și spre tumora per se. Deoarece la mulți dintre pacienți aceste tumori nu sunt curabile chirurgical din cauza prezenței bolii avansate la momentul diagnosticului, rezecția chirurgicală în scop curativ, care se adresează ambelor aspecte discutate, este adeseori imposibilă.

GASTRINOMUL (SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON)

Gastrinomul este o tumoră neuroendocrină care secretă gastrină; hipergastrinemia rezultantă determină hipersecreție gastrică acidă [sindromul Zollinger-Ellison (ZES)]. Hipergastrinemia cronică determină hipersecreție gastrică acidă marcată, îngroșarea mucoasei gastrice cu creșterea numărului de celule parietale și proliferarea celulelor gastrice ECL. Hipersecreția gastrică acidă determină în mod tipic ulcer peptic, frecvent refractar și sever, și, de asemenea, diaree. Cele mai comune simptome la prezentare sunt durerea abdominală (70–100%), diareea (37–73%) și boala de reflux gastroesofagian (GERD) (30–35%); 10–20% au doar diaree. Deși ulcerul peptic poate avea localizări neobișnuite, majoritatea pacienților au ulcer duodenal. Observații importante care ar putea sugera diagnosticul sunt ulcerul peptic (PUD) însoțit de diaree; PUD cu localizare neobișnuită sau ulcere multiple; PUD refractar la tratament sau persistent; PUD asociat cu pliuri gastrice proeminente; PUD asociat altor semne sugestive pentru MEN 1 (endocrinopatie,

istoric familial de ulcer sau endocrinopatie, nefrolitiază); și PUD fără *Helicobacter pylori* prezent. *H. pylori* este prezent la > 90% dintre ulcerele peptice idiopatice, dar este prezent la < 50% dintre pacienții cu gastrinom. Diareea cronică fără explicație ar trebui, de asemenea, să sugereze diagnosticul de gastrinom.

Aproximativ 20-25% dintre pacienții cu ZES au MEN 1, și în cele mai multe cazuri hiperparatiroidismul este prezent înaintea gastrinomului. Acești pacienți sunt tratați diferit față de cei fără MEN 1; așadar, MEN 1 trebuie investigat la toți pacienții prin istoricul familial și prin determinarea calciului plasmatic ionizat, a nivelurilor de prolactină și a nivelurilor hormonale (parathormon, hormon de creștere).

Majoritatea gastrinoamelor (50-70%) sunt prezente la nivelul duodenului, urmate de pancreas (20-40%) și alte localizări intraabdominale (mezenter, ganglioni limfatici, tract biliar, ficat, stomac, ovar). Foarte rar, tumora poate avea localizare extradigestivă. În MEN 1, gastrinoamele sunt localizate în mod normal tot la nivelul duodenului (70-90%), urmate de pancreas (10-30%) și sunt aproape întotdeauna multiple. Aproximativ 60-90% dintre gastrinoame sunt maligne (Tabelul 22-2) cu metastaze la nivelul ficatului și al ganglionilor limfatici. Metastaze la distanță, cum ar fi cele osoase, apar la 12-30% dintre pacienții cu metastaze hepatice.

Diagnostic

Diagnosticul ZES necesită demonstrarea hipergastrinemiei anormale după un post prelungit, de obicei hipergastrinemie cu o producție acidă bazală gastrică (BAO) crescută (hiperclorhidrie). Mai mult de 98% dintre pacienții cu gastrinom au hipergastrinemie după o pauză alimentară, deși în 40-60% dintre cazuri nivelul poate fi crescut de mai puțin de zece ori. Așadar, când este suspectat acest diagnostic, trebuie determinată în primul rând gastrina à jeun. Este important de reținut că medicamentele inhibitorii ale acidității gastrice, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol) pot inhiba secreția acidă suficient, astfel încât să cauzeze hipergastrinemie; din cauza duratei lungi de acțiune a acestor medicamente, folosirea lor trebuie oprită cu o săptămână înainte de determinarea gastrinei. Întreruperea inhibitorilor pompei de protoni (PPI) trebuie făcută cu atenție și cel mai bine în cooperare cu unitățile de gastroenterologie cu experiență în acest domeniu. Folosirea largă a PPI poate determina obținerea unui diagnostic fals-pozitiv de ZES prin hipergastrinemia determinată la pacienții cu boală peptică idiopatică (fără ZES); aceasta duce la un diagnostic fals-pozitiv, deoarece dozele de PPI, folosite de rutină în tratamentul bolii peptice idiopatice, controlează simptomele la majoritatea ZES și astfel maschează diagnosticul. Dacă este suspectat ZES și nivelul de gastrină este crescut, este important de arătat că această creștere a apărut atunci când pH-ul gastric este ≤ 2,0, deoarece hipergastrinemia fiziologică secundară aclorhidriei (gastrită atrofică, anemie pernicioasă) este una dintre cele mai importante cauze de hipergastrinemie. Aproape toți pacienții cu gastrinom au pH ≤ 2 după repaus alimentar atunci când opresc medicamentele antisecretorii. Dacă gastrina post repaus alimentar este > 1 000 pg/mL (creștere de 10 ori) și pH-ul este ≤ 2, ceea ce se întâmplă la 40-60% dintre pacienții cu gastrinom, diagnosticul de ZES este stabilit după ce a fost exclus sindromul stenozei de antru. La pacienții cu hipergastrinemie à jeun < 1 000 pg/mL și pH gastric ≤ 2,0, alte cauze se pot comporta ca ZES, ca, de exemplu, infecția cu *H. pylori*, hiperplazia/hiperfuncția celulelor antrale G, obstrucția evacuării gastrice și, foarte rar, insuficiența renală. Pentru a stabili diagnosticul în acest caz, ar trebui efectuate determinarea BAO și testul secreției provocate cu secretină. La pacienții cu ZES fără intervenții chirurgicale anterioare de reducere a acidului gastric, BAO este de obicei (> 90%) crescut (> 15 meq/h). Testul secreției provocate cu secretină este de obicei pozitiv, cu criteriul de a avea > 120 pg/mL creștere peste nivelul bazal, criteriu care oferă cea mai înaltă sensibilitate (94%) și specificitate (100%).

TRATAMENT **Gastrinoame**

Hipersecreția acidă gastrică la pacienții cu gastrinoame poate fi controlată în aproape toate cazurile de medicamente antisecretorii gastrice. Din cauza duratei lor lungi de acțiune și a potenței, care permit administrarea dozelor o dată sau de două ori pe zi, PPI-urile (inhibitorii ATP-azei H^+, K^+) sunt medicamentele de primă alegere. Antagoniștii receptorilor histaminici H_2 sunt de asemenea eficienți, deși dozele sunt mai mari și cu administrare mai frecventă (la 4-8 ore). La pacienții cu MEN 1 și hiperparatiroidism, corecția hiperparatiroidismului crește sensibilitatea la antisecretoriile gastrice și scade producția bazală acidă. Tratamentul pe termen lung cu PPI (> 15 ani) s-a dovedit a fi eficient și sigur, fără dezvoltarea tahifilaxiei. Deși pacienții cu ZES, în special cei cu MEN 1, dezvoltă mai frecvent carcinoide gastrice, nu există date care să ateste că folosirea pe termen lung a PPI reprezintă un risc la acești pacienți. Folosirea pe termen lung a PPI la pacienții ZES poate duce la un deficit de vitamină B_{12}; deci, nivelurile de vitamină B_{12} trebuie urmărite pe parcursul evoluției bolii.

Deși există o capacitate crescută în a controla hipersecreția, mai mult de 50% dintre pacienții care nu sunt vindecați (> 60%) vor muri de complicațiile determinate de tumoră. La prezentare, examenele imagistice atente sunt esențiale pentru localizarea tumorii și extensia acesteia. O treime dintre pacienți se prezintă cu metastaze hepatice și la 15% dintre acești pacienți boala este limitată, astfel încât rezecția chirurgicală este posibilă. Vindecarea chirurgicală pe termen scurt este posibilă la 60% dintre pacienții fără MEN 1 sau metastaze hepatice (40% dintre toți pacienții) și la 30% dintre pacienți pe termen lung. La pacienții cu MEN 1, cura chirurgicală pe termen lung esta rară, deoarece tumorile sunt multiple, frecvent având metastaze în ganglionii limfatici.

Așadar, toți pacienții cu gastrinom, dar fără MEN 1 sau altă condiție medicală care să limiteze speranța de viață, ar trebui să sufere o intervenție chirurgicală făcută de un chirurg cu experiență în tratamentul acestei boli.

INSULINOAME

Insulinomul este o tumoră endocrină a pancreasului despre care se crede că provine din celulele beta care secretă insulină ectopic, fapt ce determină hipoglicemie. Vârsta medie de apariție este între 40 și 50 de ani. Cele mai frecvente simptome clinice sunt determinate de efectul hipoglicemiei asupra SNC (simptome neuroglicemice) și acestea includ confuzie, cefalee, dezorientare, tulburări vizuale, comportament irațional și chiar comă. De asemenea, majoritatea pacienților au simptome cauzate de excesul de catecolamine eliberate secundar hipoglicemiei, cum ar fi transpirații, tremor și palpitații. În mod caracteristic, aceste crize sunt asociate postului prelungit.

Insulinomul este în general mic (> 90% sunt < 2 cm) și unic (90%); doar 5-15% sunt maligne și au aproape întotdeauna localizare la nivelul pancreasului, având o distribuție în mod egal împărțită între capul, corpul și coada pancreasului.

Insulinoamele ar trebui suspectate la toți pacienții cu hipoglicemie, mai ales atunci când istoricul sugerează crize apărute după post alimentar sau cu istoric familial de MEN 1. Insulina este sintetizată ca proinsulină, care constă într-un lanț α de 21 de aminoacizi și un lanț β de 30 de aminoacizi, unite printr-un peptid de conexiune de 33 de aminoacizi (peptidul C). În insulinoame, pe lângă nivelurile mari de insulină, se găsesc și niveluri crescute de proinsulină și de peptid C.

Diagnostic

Diagnosticul insulinomului necesită demonstrarea nivelului crescut de insulină în timpul hipoglicemiei. Alte condiții pot determina hipoglicemie post repaus alimentar, cum ar fi utilizarea defectuoasă sau clandestină a insulinei sau a agenților hipoglicemianți, boală hepatică severă, alcoolism, nutriție inadecvată și alte tumori extrapancreatice. Mai departe, hipoglicemia postprandială poate fi confundată cu insulinomul, fiind cauzată de numeroase afecțiuni. În mod particular în acest caz, este important de reținut frecvența tot mai mare a hipoglicemiei după operația de bypass gastric în tratamentul obezității, operație larg utilizată astăzi. Cel mai de încredere test pentru diagnosticul insulinomului este determinarea glicemiei, a peptidului C, a proinsulinei și a insulinei la fiecare 4-8 ore după repaus alimentar de 72 de ore. Dacă în orice moment al testului, pacientul devine simptomatic sau nivelul de glucoză scade persistent < 2,2 mmol/L (40 mg/dL), testul trebuie încheiat și probe de sânge trebuie recoltate pentru analizele descrise anterior, înaintea administrării de glucoză. Între 70-80% dintre pacienți vor dezvolta hipoglicemie în primele 24 de ore și 98% în primele 48 de ore. La pacienții cu greutate normală, nivelurile serice de insulină ar trebui să fie < 43 pmol/L (< 6 μU/mL) când glicemia este < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL) și raportul insulină la glucoză este < 0,3 (mg/dL). Atunci când avem nivel de insulină > 6 μmL și glucoza < 40 mg/dL, mai sunt necesare nivelurile de peptid C și proinsulină serică crescute, un raport insulină/glucoză > 0,3, și un nivel plasmatic de β-hidroxibutirat scăzut pentru a pune diagnosticul de insulinom. Utilizarea ilegală de insulină sau de agenți hipoglicemianți este greu de deosebit de un insulonom. Combinația determinărilor nivelurilor de proinsulină (care este normală la utilizatorii de insulină exogenă/agenți hipoglicemianți), de peptid C (scăzut la utilizatorii exogeni de insulină), anticorpi antiinsulină (pozitivi la utilizatorii de insulină exogenă) și determinarea nivelurilor de sulfonilureice în ser sau plasmă va asigura efectuarea unui diagnostic corect. Diagnosticul insulinomului s-a complicat prin introducerea unor analize specifice pentru insulină, care nu interacționează cu proinsulina, cum făceau o mare parte dintre analizele radioimune (RIA) și astfel dau rezultate plasmatice mai scăzute ale insulinei. Utilizarea crescută a acestor teste specifice pentru insulină a dus la creșterea numărului de pacienți cu insulinom, acestea având valori ale insulinei plasmatice mai mici decât nivelul de 6 μU/mL caracteristic insulinoamelor, obținut prin RIA. La acești pacienți, determinarea nivelurilor de proinsulină și peptid C în timpul hipoglicemiei sunt de ajutor în stabilirea diagnosticului corect. Un nivel crescut de proinsulină când glucoza după repaus alimentar este < 45 mg/dL este sensibil și specific.

TRATAMENT Insulinoame

Doar 5-15% dintre insulinoame sunt maligne; astfel, după investigațiile imagistice necesare (vezi mai departe în acest capitol), trebuie realizată intervenția chirurgicală. În diferite studii, între 75-100% dintre pacienți sunt vindecați chirurgical. Înainte de intervenția chirurgicală, hipoglicemia poate fi controlată de cantități mici de alimente sau de utilizarea diazoxidului (150-800 mg/dL). Diazoxidul este o benzothiadiazidă ale cărui efecte hiperglicemiante sunt datorate inhibării de insulină. Efectele adverse sunt retenția de sodiu și simptomele gastrointestinale cum este greața. Aproximativ 50-60% dintre pacienți răspund la diazoxid. Alte medicamente eficiente în controlul hipoglicemiei la unii pacienți sunt verapamilul și difenilhidantoina. Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, cum sunt octreotidul și lanreotidul sunt eficienți la 40% dintre pacienți. Cu toate acestea, octreotidul trebuie utilizat cu grijă, pentru că inhibă secreția hormonului de creștere și poate modifica nivelurile plasmatice de glucagon; astfel, la unii pacienți poate agrava hipoglicemia.

Pentru restul de 5-15% dintre pacienți cu forme maligne, se folosesc inițial aceleași medicamente sau analogii de somatostatină. La un număr mic de pacienți cu insulinom, unii dintre ei cu tumori maligne, inhibitorii

(everolimus, rapamicin) țintei rapamicinei la mamifere (mTor) au controlat hipoglicemia. Dacă nu sunt eficienți, numeroase tratamente antitumorale, cum sunt embolizarea arterei hepatice, chemoembolizarea și radioterapia cu receptori peptidici, au fost folosite (vezi „Tratamentul specific antitumoral").

Insulinoamele, fiind frecvent benigne (> 90%) și localizate intrapancreatic, sunt rezecate cu o frecvență crescută prin laparoscopie, care are o rată de morbiditate mai mică. Această metodă necesită ca insulinomul să fie localizat prin investigații imagistice anterior intervenției.

GLUCAGONOAME

Glucagonomul este o tumoră endocrină a pancreasului care secretă cantități excesive de glucagon, ceea ce determină un sindrom diferit, caracterizat prin dermatită, intoleranță la glucoză sau diabet și scădere ponderală. Glucagonomul apare în general între 45 și 70 de ani. Tumora își face simțită prezența printr-o dermatită caracteristică (eritem necrotic migrator) (67-90%), însoțită de intoleranță orală la glucoză (40-90%), scădere ponderală (66-96%), anemie (33-85%), diaree (15-29%) și trombembolism (11-24%). Rash-ul caracteristic debutează de obicei ca un eritem circular în zonele periorificiale și acolo unde ariile de tegument se ating, în special la nivel inghinal și fesier. Acesta devine progresiv reliefat și se formează bule; când bulele se rup, apar ariile erodate. Leziunile pot crește și descrește. Dezvoltarea unui rash asemănător la pacienții care primesc terapie cu glucagon sugerează faptul că acesta este efectul direct al hiperglucagonemiei. O trăsătură frecvent depistată în laborator este hiperaminoacidemia, care apare la 26-100% dintre pacienți.

Glucagonoamele sunt în general tumori mari în momentul diagnosticului (5-10 cm). Între 50-80% apar la nivelul cozii pancreasului. Între 50 până la 82% au semne de metastaze în momentul prezentării, de obicei hepatice. Glucagonoamele sunt rar extrapancreatice și de obicei sunt unice.

Diagnostic

Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea nivelului plasmatic crescut de glucagon. Este caracteristică creșterea nivelului plasmatic de glucagon peste 1 000 pg/mL (normal este < 150 pg/mL) în 90% dintre cazuri; 7% sunt între 500 și 1 000 pg/mL și 3% au < 500 pg/mL. O tendință către scăderea nivelului la diagnostic a fost observată în ultima decadă. Un nivel plasmatic al glucagonului > 1 000 pg/mL este considerat suficient pentru diagnosticul de glucagonom. Alte boli care determină creșterea nivelului plasmatic de glucagon sunt insuficiența renală, pancreatita acută, hipercorticismul, insuficiența hepatică, stresul sever și postul prelungit sau hiperglucagonemia familială, la fel ca și tratamentul cu danazol. Cu excepția cirozei, niciuna dintre aceste boli nu cresc glucagonul plasmatic > 500 pg/mL.

Eritemul necrotic migrator nu este patognomonic glucagonomului, acesta apărând și în cadrul bolilor mieloproliferative, al infecției cu hepatită B, al malnutriției, al sindromului de intestin scurt, al bolilor inflamatorii intestinale și al malabsorbției.

TRATAMENT **Glucagonoame**

La 50-80% dintre pacienți, metastazele hepatice sunt deja prezente și rezecția curativă chirurgicală nu este posibilă. Rezecția parțială la pacienții cu boală avansată sau cu alte tratamente antitumorale poate fi benefică (vezi „Tratament specific antitumoral"). Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, cum sunt octreotidul și lanreotidul îmbunătățesc evoluția rash-ului la 75% dintre pacienți și, de asemenea, au efect favorabil asupra scăderii ponderale, durerii și diareei, dar nu au efect asupra intoleranței la glucoză.

SINDROMUL SOMATOSTATINOMULUI

Sindromul somatostatinomului este determinat de NET, care secretă cantități excesiv crescute de somatostatină, ce determină un sindrom specific, caracterizat prin diabet zaharat, colecistopatie, diaree și steatoree. Nu există nicio diferență în literatură între o tumoră care are imunoreactivitate stomatostatin-like (somatostatinom) și o tumoră care produce (11-45%) sau nu (55-90%) un sindrom clinic (sindromul somatostatinomului) prin secreția de somatostatină. Într-o analiză a 173 de cazuri cu somatostatinom, doar 11% au fost asociate cu sindromul somatostatinomului. Media de vârstă este de 51 de ani. Somatostatinoamele au ca localizare primară pancreasul și intestinul subțire, iar frecvența simptomelor și a apariției sindromului somatostatinomului diferă în funcție de localizare. Simptomele caracteristice sunt mai frecvente în localizarea pancreatică decât în cea intestinală a somatostatinoamelor: diabet zaharat (95% vs. 21%), colecistopatie (94% vs. 43%), diaree (92% vs. 38%), steatoree (83% vs. 12%), hipoclorhidrie (86% vs. 12%) și scădere ponderală (90% vs. 69%). Sindromul somatostatinomului se manifestă la 30-90% dintre somatostatinoamele pancreatice și la 0-5% dintre cele intestinale. În numeroase studii, 43% dintre toate NET duodenale conțineau granule de somatostatină; chiar și așa, sindromul somatostatinomului este rar întâlnit (< 2%). Somatostatinomul este localizat în pancreas la 56-74% dintre cazuri, sediul primar fiind capul pancreasului. Tumorile sunt în general unice (90%) și mari (dimensiunea medie fiind de 4,5 cm). Metastazele hepatice sunt frecvente, fiind prezente la 69-84% dintre pacienți. Somatostatinoamele sunt rare la pacienții cu MEN 1, apărând doar la 0,65%.

Somatostatina este un tetradecapeptid larg răspândit la nivelul SNC și al tractului GI, unde funcționează ca neurotransmițător sau are acțiune paracrină, respectiv autocrină. Este un inhibitor puternic al multor procese, incluzând

eliberarea aproape a tuturor hormonilor, secreția acidă, secreția pancreatică și intestinală și absorbția intestinală. Majoritatea manifestărilor clinice se leagă direct de aceste acțiuni inhibitorii.

Diagnostic

În majoritatea cazurilor, somatostatinoamele au fost descoperite accidental, fie în timpul unei colecistectomii, sau a unei endoscopii. Prezența corpilor psammoma fie-o tumoră duodenală ar trebui să ridice suspiciunea acestui diagnostic. Tumorile duodenale care conțin somatostatină sunt asociate din ce în ce mai mult cu boala von Recklinghausens. Majoritatea acestor tumori (> 98%) nu determină sindromul somatostatinomului. Diagnosticul acestui sindrom necesită demonstrarea nivelurilor plasmatice crescute de somatostatină.

TRATAMENT Somatostatinoame

Tumorile pancreatice au frecvent (70-92%) metastaze la prezentare, pe când doar 30-69% dintre somatostatinoamele intestinale au metastaze. Tratamentul de elecție este cel chirurgical în cazul celor fără metastaze hepatice diseminate. Simptomele pacienților cu sindromul somatostatinomului sunt ameliorate de tratamentul cu octreotid.

VIPoame

VIPoamele sunt tumori endocrine care secretă cantități excesive de peptid intestinal vasoactiv, ce determină un sindrom diferit, caracterizat prin diaree în cantități mari, hipokaliemie și deshidratare. Acest sindrom este cunoscut și ca sindromul Verner-Morrison, holeră pancreatică sau sindromul WDHA ce semnifică diaree apoasă(**w**atery **d**iarrhea), **h**ipokaliemie și **a**clorhidrie, simptome pe care unii pacienți le dezvoltă. Media de vârstă a pacienților cu acest sindrom este de 49 de ani; chiar și așa, poate apărea și în copilărie, caz în care este cauzat de un ganglioneurom sau un ganglioneuroblastom.

Principalele simptome sunt diareea în cantitate mare (100%), suficient de severă încât să provoace hipokaliemie (80-100%), deshidratare (83%), hipoclorhidrie (54-76%) și flush (20%). Diareea este de natură secretorie, persistentă de-a lungul repausului alimentar și aproape întotdeauna > 1 L/zi și în 70% dintre cazuri este > 3 L/zi. În unele studii, la aproape jumătate dintre pacienți, diareea a fost intermitentă la început. Majoritatea pacienților nu au și steatoree (16%), iar volumul crescut al scaunului este cauzat de excreția crescută de sodiu și potasiu, care, împreună cu anionii, determină osmolalitatea scaunului. Pacienții au frecvent hiperglicemie (25-50%) și hipercalcemie (25-50%).

VIP, un peptid de 28 de aminoacizi, este un neurotransmițător important, prezent ubicuitar la nivelul SNC și al tractului GI. Acțiunile sale includ stimularea secreției clorului la nivelul intestinului subțire; de asemenea are efecte asupra contractilității mușchiului neted, inhibă secreția acidă și are efecte vasodilatatoare, ceea ce explică aproape toate componentele sindromului clinic.

La adulți, între 80-90% din VIPoame sunt localizate la nivel pancreatic, iar restul sunt feocromocitoame, carcinoide intestinale și foarte rar ganglioneuroame secretoare de VIP. Aceste tumori sunt de obicei unice, 50-75% se află localizate în coada pancreasului și 37-68% au metastaze hepatice la diagnostic. La copii < 10 ani, sindromul este determinat în mod obișnuit de ganglioneuroame sau ganglioblastoame, iar tumorile sunt mult mai rar maligne (10%).

Diagnostic

Diagnosticul necesită demonstrarea nivelurilor plasmatice crescute de VIP și prezența diareei de volum crescut. Un volum al scaunului < 700 mL/zi a fost propus pentru a exclude diagnosticul de VIPom. Când pacientul se află în repaus alimentar, pot fi excluse mai multe boli care produc diaree în cantități însemnate. Alte cauze de diaree secretorie cu volum mare sunt gastrinoamele, abuzul cronic de laxative, sindromul carcinoid, mastocitoza sistemică și, foarte rar, cancerul medular tiroidian, diareea de cauză diabetică, boala celiacă și SIDA. Dintre toate acestea, doar VIPoamele produc un nivel plasmatic crescut de VIP. Folosirea clandestină cronică de laxative/diuretice este deosebit de greu de diagnosticat clinic. De aceea, la un pacient cu diaree cronică neexplicabilă, ar trebui efectuat un screening pentru abuzul de laxative; vor fi descoperiți mulți dintre cei care abuzează de laxative, chiar dacă nu toți dintre aceștia.

TRATAMENT Peptidom intestinal vasoactiv

Cel mai important tratament care se face inițial la acești pacienți este corectarea deshidratării, a hipokaliemiei și a pierderii de electroliți prin înlocuirea cu soluții electrolitice. Acești pacienți pot avea nevoie de 5 L/zi de fluide și > 22 mEq/zi de potasiu. Deoarece între 37-68% dintre pacienții adulți diagnosticați cu VIPoame au la prezentare metastaze hepatice, un număr important nu pot fi tratați chirurgical. La aceștia, analogii de somatostatină cu acțiune de lungă durată, cum sunt octreotidul și lanreotidul, sunt medicamentele de primă alegere.

Octreotidul/lanreotidul vor controla diareea pe termen scurt și lung la 75-100% dintre pacienți. La cei nonresponsivi, combinația de glucocorticoizi și octreotid/lanreotid s-a dovedit utilă la un număr mic de pacienți. Printre alte medicamente raportate ca fiind de ajutor la un număr mic de pacienți se numără prednisonul (60-100 mg/zi), clonidina, indometacinul, fenotiazinele, loperamidul, lidamidina, litiul, propranololul și metoclopramidul. Tratamentul bolii în stadiu avansat prin embolizare, chemoembolizare, chimioterapie, radioterapie, ablație prin radiofrecvență și radioterapia cu receptori peptidici pot fi de ajutor (vezi mai departe în acest capitol).

TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE NONFUNCȚIONALE (NF-PET)

NF-PET sunt tumori endocrine cu origine în pancreas, care nu au produși de secreție sau ai căror produși nu determină un sindrom clinic specific. Simptomele sunt cauzate în totalitate de tumora per se. NF-PET secretă cromogranina A (90-100%), cromogranina B (90-100%), PP (58%), α-HCG (gonadotropina corionică umană) (40%) și β-HCG (20%). Deoarece simptomele sunt cauzate de masa tumorală, pacienții cu NF-PET se prezintă tardiv în evoluția bolii cu tumori invazive și metastaze hepatice (64-92%), tumorile fiind de obicei mari (72% > 5 cm). NF-PET sunt de obicei unice, cu excepția sindromului MEN 1, caz în care sunt multiple. Localizarea primară este la nivelul capului pancreasului. Chiar dacă aceste tumori nu determină un sindrom funcțional, studiile imunohistochimice arată că ele sintetizează numeroase peptide și nu pot fi diferențiate de tumorile funcționale prin imunohistochimie. În MEN 1, 80-100% dintre pacienți au NF-PET microscopice, dar care se măresc sau devin simptomatice în foarte puține cazuri (0-13%). În VHL, 12-17% vor dezvolta NF-PET și 4% au diametrul ≥ 3 cm.

Cele mai frecvente simptome sunt durerea abdominală (30-80%), icterul (20-35%) și scăderea ponderală, fatigabilitatea sau sângerarea; între 10-30% sunt descoperite întâmplător. Intervalul de timp mediu între debutul simptomelor și diagnostic este de 5 ani.

Diagnostic

Diagnosticul se confirmă prin rezultatul histologic la un pacient fără simptomele clinice sau niveluri hormonale plasmatice crescute ale vreunui sindrom menționat anterior. Principala problemă a diagnosticului este în a diferenția un NF-PET de o tumoră pancreatică nonendocrină, care este mai frecventă. Chiar dacă nivelurile de cromogranină sunt crescute la aproape toți pacienții, aceasta nu este specifică bolii, putând fi întâlnită și în PET-urile funcționale, carcinoide și alte tulburări neuroendocrine. Polipeptidul pancreatic plasmatic, fiind crescut la 22-71% dintre pacienți, ar trebui să sugereze diagnosticul la un pacient cu masă tumorală pancreatică, deoarece este normal de obicei la pacienții cu adenocarcinoame pancreatice. Nivelul plasmatic crescut de PP nu este un criteriu de diagnostic al acestei tumori, deoarece este crescut și în alte condiții, cum ar fi insuficiența renală cronică, vârsta înaintată, bolile inflamatorii și diabetul zaharat. Un rezultat pozitiv al scanării receptorilor de somatostatină la un pacient cu masă tumorală pancreatică ar trebui să sugereze mai curând prezența unei PET/NF-PET decât a unei tumori nonendocrine.

TRATAMENT **Tumori endocrine pancreatice nonfuncționale**

În general, rata de supraviețuire a pacienților cu NF-PET sporadice este de 30-63% la 5 ani, cu o medie de supraviețuire de 6 ani. Din păcate, rezecția curativă chirurgicală poate fi luată în considerare doar la un număr mic dintre acești pacienți, deoarece 64-92% se prezintă cu metastaze. Tratamentul trebuie direcționat împotriva tumorii per se prin metodele variate discutate mai jos, în cadrul tratamentului pentru stadii avansate ale bolii. Tratamentul NF-PET în cazul pacienților cu MEN 1 sau VHL este controversat. Majoritatea recomandă rezecție chirurgicală pentru orice tumoră > 2-3 cm în diametru; cu toate acestea, nu există un consens în ceea ce privește NF-PET-urile mai mici, în majoritatea cazurilor fiind recomandată urmărirea atentă a acestor tumori.

GRFoame

GRFoamele sunt tumori endocrine care secretă cantități foarte mari de factor eliberator al hormonului de creștere (GRF- growth hormone-releasing factor), ceea ce determină acromegalie. GRF este un peptid de 44 de aminoacizi, iar 25% dintre PET-uri au imunoreactivitate pentru GRF, deși acesta este rar secretat. GRFoamele sunt în 47-54% dintre cazuri tumori pulmonare, 29-30% PET-uri și carcinoide de intestin subțire în 8-10% din cazuri; până la 12% au altă localizare. Pacienții au o medie de vârstă de 38 de ani, iar simptomele sunt cauzate fie de acromegalie, fie de tumora per se. Acromegalia cauzată de un GRFom nu se poate deosebi de cea clasică. Tumorile pancreatice sunt de obicei mari (> 6 cm), iar metastazele hepatice sunt prezente la 39% dintre cazuri. Aceste tumori ar trebui suspectate la orice pacient cu acromegalie și tumoră abdominală, orice pacient cu MEN 1 și acromegalie sau la orice pacient fără adenom pituitar, dar cu acromegalie și hiperprolactinemie, caz care apare la 70% dintre GRFoame. GRFoamele apar la < 1% dintre pacienții cu MEN 1. Diagnosticul se pune pe analizele pentru GRF și hormonul de creștere prelevate din plasmă. Majoritatea GRFoamelor au un nivel plasmatic de GRF > 300 pg/mL (normal < 5 pg/mL la bărbați, < 10 pg/mL la femei). Pacienții cu GRFom au de asemenea, niveluri plasmatice crescute de factor de creștere insulin-like tip I (IGF-1), similar celor cu acromegalie clasică. Chirurgia este tratamentul de alegere dacă nu sunt prezente metastaze difuze. Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, cum sunt octreotidul și lanreotidul, sunt medicamentele de primă linie, 75-100% dintre pacienți răspunzând la tratament.

ALTE SINDROAME ENDOCRINE PANCREATICE RARE

Sindromul Cushing (ACTHom) cauzat de PET reprezintă 4-16% dintre cazurile de sindrom Cushing cu secreție ectopică. Apare la 5% dintre cazurile de gastrinom sporadic, aproape invariabil la pacienții cu metastaze hepatice și este un factor de prognostic negativ independent. Hipercalcemia paraneoplazică datorată eliberării din PET a peptidului legat de hormonul paratiroidelor (PTHrP - parathyroid hormone-related peptide), a unei substanțe care seamănă cu PTH-ul sau a unui factor necunoscut este rar

raportată. Tumorile sunt în general mari și metastazele hepatice sunt de obicei prezente. Majoritatea (88%) pare a fi determinată de eliberarea de PTHrP. PET-urile pot fi rar cauza unui sindrom carcinoid. PETurile secretoare de calcitonină au fost propuse a fi cauza unui sindrom clinic specific. O jumătate dintre pacienți are diaree care dispare după rezecția tumorii. Propunerea ca acesta să fie un sindrom clinic separat este bazată și pe descoperirea conform căreia 25-42% dintre pacienții cu cancer medular tiroidian și hipercalcitonemie dezvoltă diaree, probabil secundară unei tulburări a motilității. Aceasta este clasificată în Tabelul 22-2 ca fiind o posibilă boală separată, deoarece au fost descrise foarte puține cazuri. În aceeași categorie, cu foarte puține cazuri descrise, sunt PET-urile secretante de renină la un pacient care se prezintă cu hipertensiune; PET-urile secretante de hormon luteinizant determină masculinizare sau libidou scăzut; PET-urile secretoare de eritropoietină determină policitemie, iar cele secretante de factor de creștere insulin-like tip II determină hipoglicemie (Tabelul 22-2). Ghreilna este un peptid de 28 de aminoacizi cu mai multe funcții metabolice. Deși a fost detectat prin imunohistochimie la majoritatea PET-urilor, nu există niciun sindrom clinic specific asociat eliberării de ghrelină din PET.

LOCALIZAREA TUMORALĂ

Localizarea tumorii primare și cunoașterea extensiei acesteia sunt esențiale pentru un management corect al tuturor carcinoidelor și PET-urilor. În lipsa unor investigații imagistice adecvate, nu este posibil să stabilim dacă pacientul este un candidat pentru rezecția curativă, chirurgia citoreductivă sau pentru tratament antitumoral, ori să prezicem prognosticul corect al pacientului.

Mai multe metode de localizare tumorală sunt folosite pentru ambele tipuri de NET, incluzând examenele imagistice convenționale (examene computer tomograf, rezonanță magnetică nucleară, ecografie abdominală, angiografie selectivă), scintigrafia receptorilor de somatostatină (SRS) și examenul tomografic cu emisie de pozitron. În cazul PET, ecografia endoscopică (EUS) și localizarea funcțională prin determinarea gradientelor hormonale din sângele venos s-au dovedit a fi utile. Carcinoidele bronșice sunt de obicei diagnosticate prin radiografie toracică standard și evaluate prin intermediul CT. Carcinoidele rectale, duodenale, colonice și gastrice sunt diagnosticate prin endoscopie gastrointestinală.

PET-urile, la fel ca tumorile carcinoide, au frecvent afinitate înaltă pentru receptorii de somatostatină, atât la nivelul tumorii primare, cât și la nivelul metastazelor. Din cele cinci tipuri de receptori de somatostatină (sst_{1-5}), octreotidul marcat radiologic se leagă cu o afinitate crescută de sst_2 și sst_5, având o afinitate mică pentru sst_3 și una foarte mică pentru sst_1 și sst_4. Între 90 și 100% dintre tumorile carcinoide și PET-uri dețin sst_2, iar multe au de asemenea și celelalte patru subtipuri sst. Interacțiunea cu acești receptori poate fi folosită în localizarea NET-urilor folosind [^{111}In-DTPA-D-Phe^1] octreotidul și scanarea radionuclidică (SRS), cât și pentru tratamentul excesului hormonal cu octreotid sau lanreotid, așa cum s-a discutat anterior. Datorită sensibilității și abilității de a localiza tumora în organism, SRS este primul examen imagistic de ales în localizarea primară și a metastazelor NET. SRS localizează tumora la 73-89% dintre pacienții cu carcinoid și la 56-100% dintre cei cu PET, cu excepția insulinoamelor. Insulinoamele sunt de obicei mici și au o densitate scăzută a receptorilor sst, fapt din care rezultă că SRS-ul este pozitiv la doar 12-50% dintre pacienții cu insulinom. Figura 22-3 este un exemplu de tumoră carcinoidă cu sensibilitate crescută pentru SRS. Examenul CT a arătat o singură metastază hepatică, pe când SRS-ul a demonstrat prezența a trei metastaze hepatice în localizări diferite.

Pot apărea rezultate fals-pozitive accidentale la SRS (12% într-un studiu), deoarece multe alte țesuturi normale, la fel ca și alte boli, pot avea o densitate crescută de receptori sst, aici incluzând granuloamele (sarcoide, tuberculoase etc.), afecțiunile tiroidei (gușă, tiroidită) și limfocitele activate (limfoame, plăgi infectate). În cazul PET la nivelul pancreasului, EUS este foarte sensibilă, localizând 77-100% dintre insulinoame, care apar aproape exclusiv în pancreas. Ecografia endoscopică este mai puțin sensibilă în cazul tumorilor extrapancreatice. Este folosită din ce în ce mai mult la pacienții cu MEN 1 și într-o proporție mai mică la VHL, pentru a detecta PET-uri foarte mici, nediagnosticate prin alte metode, sau în evaluări seriate, pentru a determina

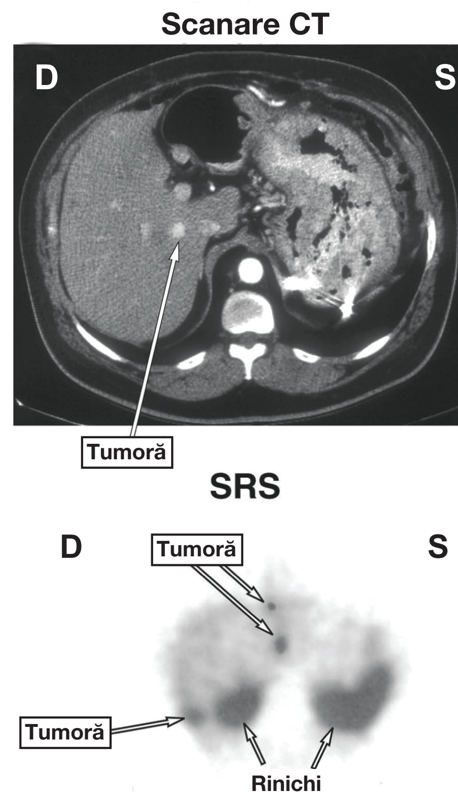


FIGURA 22-3

Abilitatea examenului CT (*sus*) și a scintigrafiei receptorilor de somatostatină (SRS) (*jos*) în a localiza metastazele carcinoide la nivelul ficatului.

modificări ale dimensiunilor sau o creștere rapidă a tumorii la pacienții la care chirurgia a fost amânată. EUS însoțită de o evaluare citologică este de asemenea folosită frecvent pentru a diferenția un NF-PET de un adenocarcinom pancreatic sau de o altă tumoră pancreatică nonendocrină.

Insulinoamele supraexprimă receptori pentru GLP-1; un analog GLP-1 radiomarcat poate localiza insulinoamele oculte, nediagnosticate prin alte examene imagistice. Localizarea funcțională prin determinarea gradientelor hormonale nu prea mai este folosită pentru gastrinoame (după injecții intraarteriale cu secretină), dar este încă folosită frecvent la pacienții cu insulinoame la care alte investigații imagistice au fost negative (evaluarea concentrației de insulină din vena hepatică după o injecție intraarterială cu calciu). Testul cu calciu intraarterial poate de asemenea să indice cauza hipoglicemiei, fie un insulinom, fie nesidioblastoza. Ultima entitate capătă o importanță din ce în ce mai mare, deoarece hipoglicemia după operația de bypass gastric pentru obezitate are o frecvență tot mai crescută, având drept cauză primară nesidioblastoza, deși rar poate fi cauzată de un insulinom.

Dacă metastazele hepatice sunt identificate la SRS, pentru a stabili un tratament corect este recomandat fie un examen CT, fie un examen RMN, pentru a determina localizarea exactă a metastazelor și a dimensiunilor acestora, deoarece SRS-ul nu oferă informații cu privire la dimensiunea tumorii. Localizarea funcțională prin determinarea gradientelor hormonale după injecție intraarterială cu calciu pentru insulinoame și injecție cu secretină pentru gastrinoame reprezintă o metodă sensibilă, fiind pozitivă la 80-100% dintre pacienți. Cu toate acestea, această metodă realizează doar o localizare regională și astfel este rezervată cazurilor în care alte examene imagistice au fost negative.

Două noi examene imagistice (tomografia cu emisie de pozitron și utilizarea scanărilor hibrid, cum sunt CT-ul și SRS-ul) au crescut sensibilitatea diagnosticului. Tomografia cu emisie de pozitron, care folosește ^{18}F-fluoro-DOPA la pacienții cu carcinoid sau cu ^{11}C-5-HTP sau analogi de somatostatină marcați cu galiu[68] la pacienții cu PET sau carcinoid, are o sensibilitate mai mare decât examenele imagistice convenționale sau SRS și probabil va fi folosită tot mai mult în viitor. Tomografia cu emisie de pozitron pentru NET gastrointestinale nu este aprobată în acest moment în Statele Unite.

TRATAMENT Boală avansată (Boală metastatică difuză)

Cel mai important factor de prognostic pentru supraviețuire este reprezentat de prezența metastazelor hepatice (Fig. 22-4). La pacienții cu carcinoid de proenteron, dar fără metastaze hepatice, supraviețuirea la 5 ani a fost de 95% într-un studiu, iar cu metastaze la distanță a fost de 20% (Fig. 22-4, jos). În cazul gastrinoamelor, supraviețuirea la 5 ani fără metastaze hepatice este de 98%; cu metastaze hepatice limitate la un singur lob hepatic este de 78%; și cu metastaze difuze, de 16% (Fig. 22-4, sus). Într-un studiu mare, cu 156 de pacienți (67 PET-uri, restul carcinoide), rata generală de supraviețuire la 5 ani a fost de 77%; 96% fără metastaze hepatice, 73% cu metastaze hepatice și 50% cu metastaze la distanță. Așadar, tratamentul bolii metastatice avansate este o adevărată provocare. Mai multe terapii s-au dovedit eficiente, cum ar fi: chirurgia citoreductivă [chirurgical sau cu ablație prin radiofrecvență mare (RFA)], chimioterapia, analogii de somatostatină, interferonul α, embolizarea hepatică singură sau în combinație cu chimioterapia (chemoembolizare), radioterapia cu molecule/microsfere radiomarcate, terapia cu receptori peptidici radiomarcați și transplantul hepatic.

TRATAMENTE ANTITUMORALE SPECIFICE Din păcate, chirurgia citoreductivă se poate realiza doar la 9-22% dintre pacienții care se prezintă cu metastaze hepatice limitate. Deși niciun studiu randomizat nu a demonstrat că ar prelungi viața, rezultatele mai multor studii sugerează faptul că probabil crește

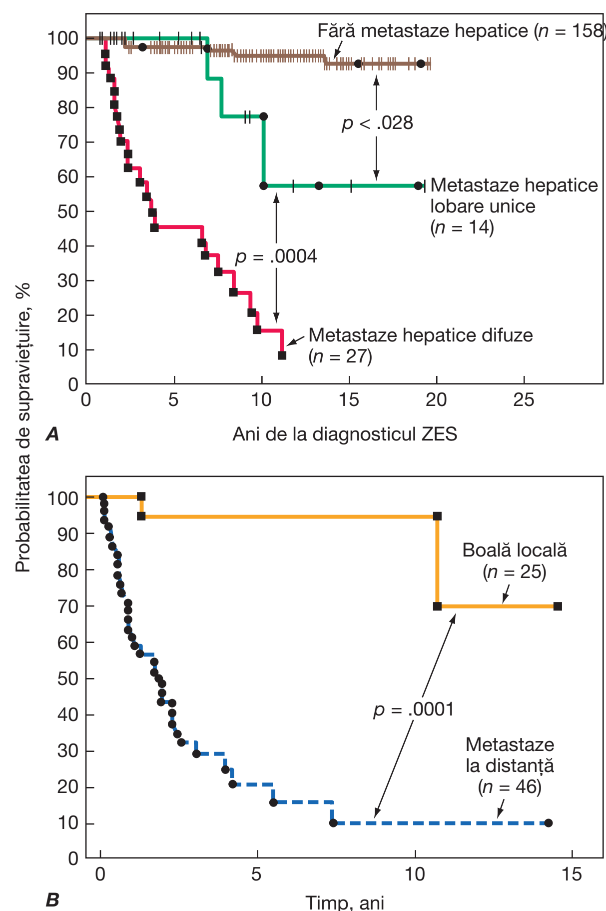


FIGURA 22-4
Efectul prezenței și al extensiei metastazelor hepatice asupra supraviețuirii la pacienții cu gastrinoame (**A**) sau tumori carcinoide (**B**). ZES, sindromul Zollinger-Ellison. (Graficul de sus este realizat după datele a 199 de pacienți cu gastrinom, modificat din F. Yu și colab.: J Clin Oncol 17:615, 1999. Graficul de jos este realizat după datele a 71 de pacienți cu tumori carcinoide de proenteron din E. W. McDermott și colab.: Br J Surg 81:1007, 1994.)

supraviețuirea; așadar, este recomandată dacă se poate realiza. Ablația termică prin radiofrecvență poate fi aplicată în cazul NET gastrointestinale cu metastaze hepatice doar dacă acestea au un anumit număr (de obicei < 5) și o anumită dimensiune (de obicei < 3,5 cm în diametru). Ratele de răspuns sunt > 80%, rata de morbiditate este mică, iar această procedură poate fi eficientă, în special, pacienților cu PET funcționale care sunt greu de controlat din punct de vedere medical.

Chimioterapia tumorilor carcinoide metastatice a avut rezultate dezamăgitoare, cu rate de răspuns de 0-40% cu o combinație de două sau trei medicamente diferite. Chimioterapia în cazul PET-urilor a fost mai eficientă, cu o micșorare a tumorii raportată la 30-70% dintre pacienți. Regimul de tratament actual este reprezentat de streptozocină și doxorubicină. În cazul PET-urilor slab diferențiate, chimioterapia cu cisplatin, etoposid sau derivații acestora este tratamentul recomandat, având o rată de răspuns de 40-70%; chiar și așa, răspunsul este de scurtă durată. Combinații noi de medicamente chimioterapeutice au avut rezultate promițătoare în cazul unui număr mic de pacienți, acestea incluzând temozolomida (TMZ) unică, mai ales în cazul pacienților cu PET care frecvent au deficit de O^6-metilguanină ADN metiltransferază (cu o rată de răspuns de 34%) și TMZ combinată cu capecitabina (cu o rată de răspuns de 59-71% în studiile retrospective).

Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, cum sunt octreotidul, lanreotidul și interferonul α, scad foarte rar dimensiunea tumorii (0-17%); chiar și așa, aceste medicamente au efecte asupra tumorii, stopând creșterea adițională a acesteia la 26-95% dintre pacienții cu NET. Un studiu randomizat în dublu orb al pacienților cu carcinoid de mezenteron metastazat a demonstrat o încetinire a progresiei în timp a tumorii (14,3 vs. 6 luni, *p* = ,000072) de când s-a început tratamentul cu octreotid-LAR. Această ameliorare a fost observată la pacienții cu extindere limitată la nivel hepatic. Nu s-a dovedit că această modificare ar crește supraviețuirea. Analogii de somatostatină pot induce apoptoza în tumorile carcinoide, iar interferonul α scade expresia proteinei Bcl-2, ceea ce probabil contribuie la efectele sale antitumorale.

Embolizarea hepatică sau chemoembolizarea (cu dacarbazină, cisplatin, doxorubicină, 5-fluorouracil sau streptozotocină) au scăzut volumul tumoral și au controlat simptomele cauzate de excesul hormonal. Aceste metode sunt rezervate terapiei țintite hepatice în cazurile în care tratamentul cu analogii de somatostatină, interferon (carcinoide) sau chimioterapie (PET) nu dau rezultate. Embolizarea în combinație cu tratamentul cu octreotid sau interferon α a scăzut semnificativ progresia tumorală (*p* = .008), în comparație cu tratamentul separat, doar cu embolizare sau doar cu octreotid, la pacienții cu carcinoid de mezenteron.

Actual se cercetează radioterapia cu analogi de somatostatină radiomarcați care sunt internalizați de tumoră. Sunt folosite trei tipuri diferite de radionuclizi. Doze mari de octreotid [^{111}In-DTPA-D-Phe^{1}] care emite raze γ realizează conversie internă și electroni Auger; yttrium-90 care emite particule β de înaltă energie, cuplate cu un grup de chelatori DOTA la octreotid sau octreotat; și analogi cuplați cu lutețiu^{177} care au ambele tipuri de efecte, se află în studii. Compușii marcați cu ^{111}indium-, ^{90}yttrium- și ^{177}lutețiu- au determinat stabilitate tumorală la 41-81%, 44-88% și 23-40%, respectiv o scădere în dimensiunea tumorii la 8-30%, 6-37% și 38% dintre pacienții cu NET metastatic avansat. Folosirea analogilor marcați cu Lu^{177} pentru a trata 504 pacienți cu NET maligne a produs o reducere a dimensiunilor tumorii de > 50% la 30% dintre pacienți (2% complet) și stabilizare tumorală la 51%. Încă nu s-a determinat efectul asupra supraviețuirii. Aceste rezultate sugerează că noile terapii pot fi de ajutor, mai ales la pacienții cu metastaze diseminate.

Terapia cu radiație internă selectivă (SIRT) care folosește microsfere de yttrium^{90} din sticlă sau rășină este în cercetare la pacienții cu metastaze hepatice nerezecabile. Tratamentul necesită o evaluare atentă a posibilităților de șunt vascular înaintea terapiei și în general este rezervată pacienților fără boală metastatică extrahepatică și cu o rezervă hepatică adecvată. Microsferele-^{90}Y ajung la nivelul ficatului prin injecție intraarterială prin catetere plasate percutanat. În patru studii despre NET cu metastaze, rata de răspuns a variat între 50-61% (parțial sau complet), stabilizarea tumorală a avut loc la 22-41%, iar rata de supraviețuire per total a fost între 25 și 70 de luni. În cel mai mare studiu (148 de pacienți), nu s-a diagnosticat niciun caz de insuficiență hepatică indusă de radioterapie, iar cel mai frecvent efect advers a fost fatigabilitatea (6,5%).

Folosirea transplantului hepatic ca tratament a fost abandonată în cazul majorității tumorilor metastazate la nivel hepatic. Oricum, este încă luat în considerare pentru NET metastatice. Într-o analiză a 103 cazuri de NET maligne (48 PET-uri, 43 carcinoide), ratele de supraviețuire la 2 și la 5 ani au fost de 60%, respectiv 47%. Totuși, rata de supraviețuire în absența recurențelor este mică (< 24%). Pentru pacienții tineri cu NET metastazate doar la nivelul ficatului, transplantul hepatic poate fi justificat.

Noile abordări par promițătoare în ceea ce privește NET gastrointestinal în stadiu avansat. Acestea includ folosirea inhibitorilor factorilor de creștere sau inhibitori ai receptorilor acestora (inhibitori de tirozin kinază, anticorpi monoclonali), inhibitori ai semnalizării mTor (everolimus, temsirolimus), inhibitori ai angiogenezei și inhibitori de tirozin kinază ai receptorului factorului de creștere vascular endotelial sau ai VEGF. O parte dintre aceste medicamente, în mod special sunitinib (inhibitor de tirozin kinază), mai mulți inhibitori ai mTor și bevacizumub (anticorp monoclonal împotriva VEGF) au dovedit rezultate impresionante. Rezultate suplimentare pot fi produse de combinații specifice ale medicamentelor menționate.